

DAS WIRKUNGSPROFIL VON MEMANTINE

(1 - Amino - 3,5 - dimethyl - adamantan)

**ALS ERGEBNIS EINER
MULTICENTER - STUDIE**

JOHANN PETER ENGEL

1986

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand:

Professor Dr. H. Hippius

DAS WIRKUNGSPROFIL VON MEMANTINE

(1-Amino-3,5-dimethyl-adamantan)

ALS ERGEBNIS EINER

MULTICENTER - STUDIE

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

JOHANN PETER ENGEL

aus

Olching

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. Ruther

Mitberichterstatter : Professor Dr. Hippius

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter :

Dekan : Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 04.12.1986

1.	<u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
2.	<u>Überblick über Ergebnisse klinischer Prüfungen mit Memantine</u>	6
2.1	Klinische Arbeiten zum Einsatz von Memantine bei zentral bedingten Bewegungsstörungen und neurogener Blasenstörung	6
2.1.1	Die Wirkung intravenöser Gaben von Memantine bei Parkinson-Kranken	6
2.1.2	Wirkungen oraler Memantine-Gaben bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen - Ergebnisse einer placebokontrollierten Multicenter-Studie	7
2.1.3	Erfahrungen mit Memantine bei der Behandlung von Bewegungsstörungen infolge extrapyramidalen und pyramidalen (spastischer) Erkrankungen	9
2.1.4	Ergebnisse klinischer Prüfungen des Antispastikums Memantine	10
2.1.5	Die Wirkung von Memantine bei Muskelspastik ... Ergebnisse einer placebokontrollierten Untersuchung.....	11
2.1.6	Therapie der Spastik, Dystonie und der Hyperkinesen mit Memantine in Kombination mit stereotaktischen Operationen	13
2.1.7	Memantine und neurogene Blasenstörungen im Rahmen spastischer Zustandsbilder	14
2.2	Klinische Arbeiten zum Einsatz von Memantine bei anderen neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen	17
2.2.1	Wertigkeit der symptomatischen Therapie mit Memantine beim cerebralen Koma	17
2.2.2	Memantine ein Doppelblindtest bei gerontopsychiatrischen Patienten	20
2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Arbeiten zum Einsatz von Memantine	21
3.	<u>Methodik</u>	23
3.1	Patienten	23
3.2	Behandlungsschema	24
3.3	Protokoll der Untersuchung	25
3.4.	Datenauswertung	26

3.4.1	Diagnosen	26
3.4.2	Verlaufsvariablen	27
3.4.2.1	Psychischer Befund/Faktor I: Bewußtseins- und Orientierungsstörungen	27
3.4.2.2	Psychischer Befund/Faktor II: Affektivität/Stimmung	28
3.4.2.3	Psychischer Befund/Faktor III: Auffassungs-/Konzentrationsstörungen	28
3.4.2.4	Psychischer Befund/Faktor IV: Psychomotorische Störungen	28
3.4.2.5	Somatischer Befund/Faktor I: Schlafstörungen ..	28
3.4.2.6	Somatischer Befund/Faktor II: Verdauungsapparat/Miktionserschwernis	28
3.4.2.7	Somatischer Befund/Faktor III: Sonstige und vegetative Symptome	29
3.4.3	Zielvariablen	29
3.4.4	Statistische Auswertung der Daten	30
4.	<u>Ergebnisse</u>	31
4.1	Beschreibung der Patienten-Gruppen	31
4.2	Verlaufsvariablen	40
4.3	Endbeurteilung zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine	64
5.	<u>Diskussion</u>	70
6.	<u>Zusammenfassung</u>	81
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	84

1. Einleitung und Problemstellung

Memantine * ist eine spezielle Adamantan-Verbindung: das 1-Amino-3,5-dimethyladamantan (Abb. 1). Die Forschungsarbeiten mit den polyzyklischen Kohlenwasserstoffen vom Adamantan-Typ waren mit dem Ziel begonnen worden, antivirale Verbindungen herzustellen. Bei der näheren Untersuchung zeigten bestimmte Adamantan-Derivate, vor allem, wenn durch Alkyl-Substitution die Ringstruktur gestört wurde, sehr interessante Eigenschaften auf einem ganz anderen Gebiet, nämlich dem neuropharmakologischen Sektor.

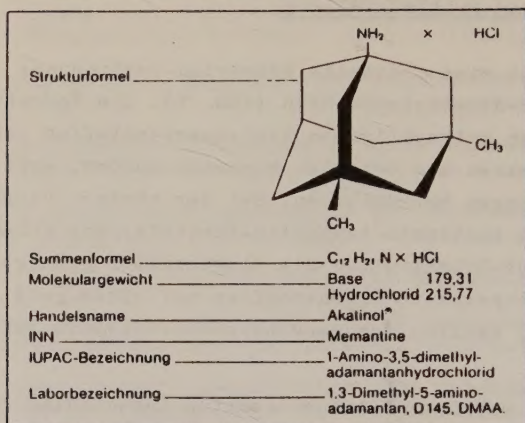
Die antivirale Substanz 1-Aminoadamantan (Amantadin) hat in der Behandlung des Morbus Parkinson medizinische Bedeutung erlangt. Die pharmakologischen Untersuchungen haben bewiesen, daß Amantadin vor allem eine mäßige zentrale Stimulation hervorruft und die Neuroleptika-Wirkung antagonisiert. Diese Effekte sind auf die Aktivierung der dopaminergen und noradrenergen Systeme zurückzuführen (20, 24, 28, 29, 30).

Unter den verschiedenen Amantadin-Derivaten hat sich 1,3-Dimethyl-5-aminoadamantan (DMAA, D-145, Memantin, Memantine) als Substanz mit eigenem Wirkungsspektrum erwiesen.

Chemisch gesehen gehört Memantine zu den Pharmaka mit Adamantan-Gerüst. Die Löslichkeit von Memantinehydrochlorid in Wasser von 37°C beträgt etwa 5 %. Im pKa-Wert der Substanz von 10.4 und im Verteilungskoeffizienten von 3,28 wird der lipophile Charakter deutlich, wodurch die hohe Affinität zum ZNS bedingt ist.

*) Akatinol^R, Merz + Co., Frankfurt/Main)

Abb. 1

Chemische Daten und Nomenklatur

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Memantine wurden an Ratten, Hunden und am Menschen untersucht (31, 32, 33). Nach oraler Applikation erfolgt die Resorption rasch und vollständig, die maximalen Serumkonzentrationen finden sich beim Menschen 3,2 Stunden nach Applikation (4 ± 2 Std.). Eine nennenswerte Bindung an Plasmaproteine erfolgt nicht. Der Metabolismus von Memantine bei Mensch, Ratte und Hund erfolgt qualitativ nach demselben Muster. Die oxydative Hydroxilierung einer Methylgruppe steht dabei im Vordergrund. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Beim Menschen wird eine zweiphasische Elimination beobachtet. Die größte Menge wird beim Menschen in den ersten 24 Stunden ausgeschieden. Sowohl nach wiederholter Applikation als auch nach höheren Dosen änderten sich die pharmakokinetischen Daten nicht, so daß eine Enzyminduktion unter einer Langzeittherapie mit Memantine unwahrscheinlich ist.

Die toxikologischen Untersuchungen ließen weder klinisch-chemisch, noch histologisch, Organtoxizität für Memantine erkennen. Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, Embryo-Toxizität oder Teratogenität waren nicht vorhanden. Auch ein mutagenes Risiko war nicht nachweisbar.

In elektrophysiologischen und biochemischen Untersuchungen wurde deutlich, daß Memantine sowohl Transmitter-Systeme, als auch erregbare Membrananteile unabhängig von Neurotransmittern moduliert. Diese dualistischen Wirkungen von Memantine werden auch im Tierexperiment deutlich. Bei gesunden Ratten oder Mäusen wird dosisabhängig die lokomotorische Aktivität gesteigert. Stereotypes Verhalten wird durch Memantine bei Mäusen und Ratten verursacht. Wie bei der durch D-Amphetamin verursachten Stereotypie läßt sich die durch Memantine bedingte Stereotypie durch Haloperidol aufheben, während die durch Apomorphin hervorgerufene Stereotypie nicht antagonisierbar ist.

Katalepsien bei Ratten, die durch Reserpin, Spiroperidol, Haloperidol oder Fluphenazin hervorgerufen worden sind, lassen sich durch Memantine antagonisieren (11), während die durch Spiroperidol bedingte Katalepsie durch Apomorphin nicht beseitigt werden kann (12).

Bei elektrophysiologischen Untersuchungen wurde nach Memantine eine Abnahme der Amplitude und der Frequenz repetitiver Entladungen an sensiblen Nerven der Ratte beobachtet (5), sowie am isolierten Phrenicus-Zwerchfellpräparat (6), wobei Memantine nach elektrischer Reizung sowohl der Nervenfaser, als auch des Muskels, wirksam ist. Auch bei Ratten-Mutanten (27) mit tonischer α -Motoneuronen-Hyperaktivität werden durch Memantine sowohl die motorische Hyperaktivität, als auch reflektorisch bedingte Dauerentladungen gedämpft. Die Leitfähigkeit für Na^+ , K^+ und Cl^- scheint durch Memantine dosisabhängig verringert zu werden, wodurch eventuell inhibitorische postsynaptische Potentiale beeinflußt werden können. Bei der Prüfung der Memantine-Wirkung auf den experimentell verursachten Rigor von Extensoren bei der Katze wird eine Abnahme der statischen und dynamischen Muskelspannung beobachtet (25). Außerdem wird die Schwelle für repetitive Entladungen von Renshaw-Zellen erhöht. Die Entladungsrate von γ -Motoneuronen wird nach tetanischer Stimulation durch Memantine bei decerebrierten und spinalisierten Katzen um ca. 30 % herabgesetzt (26).

Die pharmakologische Forschung konnte für diese Monosubstanz ein neuartiges, pharmakologisches Prinzip aufzeigen, das Memantine als "Neuromodulator" kennzeichnet, der normalisierend auf pathologische Veränderungen der Erregungsbildung und -leitung im zentralen und peripheren Nervensystem wirkt. Ein Neuromodulator ist dadurch charakterisiert, daß er nicht wie ein Neurotransmitter an der Synapse selbst wirkt, sondern die neuronale Aktivität zum Beispiel über die Neurotransmittersynthese, -Freisetzung, -Wiederaufnahme oder den Metabolismus beeinflusst. Memantine bewirkt die vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern, wie Dopamin (16), GABA, Noradrenalin und Serotonin, so daß letztlich die beobachtete Memantine-Wirkung durch den Mischeffekt der freigesetzten Transmitter ausgelöst wird. Die Anreicherung der biogenen Amine im synaptischen Spalt ist als Folge des Membraneffektes von Memantine zu verstehen, weil

1. die Bindung biogener Amine an postsynaptische Membranen gehemmt,
2. die Rückresorption der Neurotransmitter in die Nervenendigung gehemmt,
3. die Speicherung biogener Amine in den Vesikeln gehemmt,
4. die Monoaminoxidase Typ A reversibel gehemmt (10) und
5. die Transmitter-Ausschüttung bei unterschwelliger Reizung des Neurons verstärkt werden (8).

Problemstellung

Memantine ist eine Substanz mit Adamantan-Gerüst: das 1-Amino-3,5-dimethyladamantan. Im pKa-Wert der Substanz von 10,4 und im Verteilungskoeffizienten von 3,28 wird der lipophile Charakter deutlich, wodurch die hohe Affinität zum ZNS bedingt ist. Nach oraler Applikation erfolgt die Resorption rasch und vollständig, die max. Serumkonzentration findet sich beim Menschen 3,2 h nach Einnahme. Die oxydative Hydroxylierung einer Methylgruppe

steht beim Metabolismus von Memantine im Vordergrund. Die Ausscheidung von Memantine erfolgt beim Menschen zweiphasisch, wobei die mengenmäßig größte Fraktion innerhalb der ersten 24 h nach Applikation renal eliminiert wird mit einer Halbwertszeit von 4,9 h.

Memantine wirkt wie ein Neuromodulator, der die neuronale Aktivität, z.B. über Neurotransmittersynthese, -Freisetzung, -Wiederaufnahme oder den Metabolismus beeinflusst. Memantine bewirkt die vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern, wie Dopamin, GABA, Noradrenalin und Serotonin. Neben der Neurotransmitterausschüttung werden durch Memantine auch metabolische Prozesse und die präsynaptische Transmitterspeicherung beeinflusst: z.B. wird die Resorption von Serotonin in synaptische Vesikel und die Aktivität der Monoaminoxidase A gehemmt. Durch Memantine werden die bei der Spastik spontan überaktiven Extensor-Alpha-Motoneurone gedämpft und gleichzeitig wird das Ungleichgewicht pathologisch veränderter Aktivitätsmuster von exzitatorisch und inhibitorisch wirkenden Neurotransmittern im ZNS normalisiert.

Klinische Untersuchungen zum Wirkungsprofil von Memantine waren zu dem Ergebnis gekommen, daß bei entsprechenden Patientengruppen eine Beeinflussung im Sinne einer Besserung gefunden wurde, beim Parkinson-Syndrom, beim Spastik-Syndrom, beim hyperkinetischen Syndrom und beim organischen Psychosyndrom. Schwerpunkt der klinischen Bedeutung von Memantine ist demnach die Therapie zentraler Bewegungsstörungen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen, und die Therapie psychischer Erkrankungen, die mit Antriebsminderung und Bewußtseinsstörungen verbunden sind.

Aufgabe und Ziel der hier vorgelegten Multicenter-Studie war es, die aus der experimentellen Forschung sowie aus bisherigen klinischen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse zum Wirkungsprofil von Memantine mit statistisch relevanter Methoden zu überprüfen und neue Erkenntnisse zur klinischen Wirkung von Memantine zu erhalten. Hierzu sollten stat. Patienten, die an zentralen Bewegungsstörungen litten, 8 Wochen mit täglich 30 mg Memantine behandelt werden.

An Einzelfragen ergaben sich:

1. Zeigen die beiden klinisch zu unterscheidenden Muskeltonuserhöhungen "Spastik" und "Rigor" eine unterschiedliche Ansprechbarkeit durch die zu prüfende Substanz?
2. Läßt sich aus der Gesamtgruppe der behandelten Patienten eine Diagnose-Gruppe finden, bei welcher in Bezug auf den neurologischen Befund (Muskeltonus, Paresen, Tremor) die Behandlung mit Memantine den größten Wirkungserfolg zeigt?
3. Kommt es unter der Behandlung mit Memantine zu faßbaren Veränderungen des somatischen sowie des psychopathologischen Befundes?

Mit der hier vorgelegten Multicenter-Studie sollte herausgefunden werden, bei welcher der behandelten Patientengruppen der größte Wirkungserfolg zu erzielen war, so daß sowohl für den therapeutischen Einsatz, als auch für die weitere klinische Forschung wegweisende Erkenntnisse aufgezeigt werden könnten.

2. Überblick über Ergebnisse klinischer Prüfungen mit Memantine

2.1 Klinische Arbeiten zum Einsatz von Memantine bei zentral bedingten Bewegungsstörungen und neurogener Blasenstörung

2.1.1 Die Wirkung intravenöser Gaben von Memantine bei Parkinson-Kranken

Von FISCHER et al. (3) wird die Wirkung von Memantine beim Morbus Parkinson beschrieben. Es wurde die Wirkung von einer einmaligen Dosis (40 mg) Memantine, innerhalb von 2 Stunden infundiert, in einer placebokontrollierten Studie an 12 Parkinson-Kranken untersucht. Sowohl der

Zeitverlauf, als auch der Vergleich zu Amantadin, wurde in die Untersuchung miteinbezogen. Die Psychomotorik wurde in einem eigens aus zum Teil bekannten Tests zusammengestellten Testprogramm von psychomotorischen Leistungstests geprüft.

Die Wirkung auf das Parkinson-Syndrom zeigte sich 6 Stunden nach Beginn der Memantine-Infusion. Es besserte sich die Akinese. Die Besserung konnte statistisch nicht abgesichert werden. Der Tremor besserte sich deutlich. Ein antriebssteigernder Effekt wurde in der psychoexperimentellen Untersuchung nachgewiesen. Es handelte sich bei diesen Patienten hauptsächlich um mittelschwer erkrankte, mit keinem anderen Antiparkinsonmittel behandelte Parkinson-Patienten.

Im Vergleich zu Amantadin setzt die Wirkung von Memantine später ein. Nebenwirkungen, vor allem im Kreislaufbereich, wie Schwindel, scheinen bei Amantadin stärker ausgeprägt zu sein. Die Autoren schließen aus den Untersuchungen, daß die Zielsymptome von Memantine, Rigor und Bradyphrenie sowie Antriebsstörungen seien. Da keine Dosis-Wirkungskurven aufgestellt wurden, sind die Vergleiche mit Amantadin nicht schlüssig, jedoch wurde die Memantine-Infusion gegen Placebo getestet, so daß eine Antiparkinsonwirkung im Akutversuch gesichert erscheint. Zweifelhafte bleibt, ob die hirnnorganische Leistungsfähigkeit durch eine einmalige Infusion von Memantine tatsächlich gebessert werden kann.

2.1.2 Wirkungen oraler Memantine-Gaben bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen - Ergebnisse einer placebokontrollierten Multicenter-Studie

In einer weiteren multizentrischen doppelblind angelegten Untersuchung von SCHNEIDER (23) wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen die Effekte nach oraler Gabe der Substanz verfolgt. Verabreicht wurde Memantine an 66 Pa-

tienten, die an extrapyramidalen Bewegungsstörungen litten, wobei in dieser Patientenzahl 5 drop-out-Fälle enthalten waren. Die meisten der 25 Frauen und 36 Männer befanden sich in einem Alter von 55 bis 70 Jahren. Sie wurden vier Behandlungsgruppen randomisiert zugeordnet, und zwar einer Verum- und einer Placebo-Gruppe ohne Zusatztherapie, sowie einer Verum- und Placebo-Gruppe mit zusätzlicher Antiparkinson-Therapie. Die Dosierung von Memantine war einheitlich 3 x 10 mg pro Tag.

Die Einzelsymptome Bradykinese und Rigor wurden durch alleinige Memantine-Behandlung nicht besser als durch die Placebo-Therapie. Auch in den Behandlungsgruppen mit Zusatzmedikation ließen sich Memantine-Effekte bei diesen Symptomen gegenüber Placebo nicht absichern.

Der Tremor wurde unter Memantine signifikant gebessert ($p < 0.05$). Ein positiver Effekt auf Haltung und Gangbild war tendenziell vorhanden, wobei möglicherweise die antriebssteigernde Wirkung der Substanz beim Gehen deutlich wurde.

Das Parkinson-Gesamtsyndrom wurde durch die Memantine-Behandlung im Vergleich zu Placebo gebessert. Der Unterschied war auf dem 5 %-Niveau signifikant. Auch bei den Patienten mit zusätzlicher Antiparkinson-Therapie wurde durch Memantine eine Rückbildung der Symptomatik deutlich. Die nur mit Memantine behandelten Patienten zeigten eine Besserung ihres Schriftbildes und ihrer Zeichenfähigkeit ($p < 0.05$). Bedeutsame Nebenwirkungen wurden während der Behandlungszeit nicht beobachtet. Die Verträglichkeit wurde von 90 % der Patienten als gut bis sehr gut eingeschätzt.

Insgesamt ergibt sich hieraus, daß die alleinige Medikation von Memantine die Parkinson-Symptomatik relevant bessert. Die Feinmotorik, die anhand von Zeichen- und Schriftproben überwacht worden war, wurde ebenfalls positiv beeinflusst.

Auch der Tremor wurde durch die Memantine-Behandlung wesentlich verringert.

21.3 Erfahrungen mit Memantine bei der Behandlung von Bewegungsstörungen infolge extrapyramidalen und pyramidalen (spastischen) Erkrankungen

Seit 1972 behandelte FÜNFELD (4) 95 Frauen und 117 Männer mit Memantine. Die Indikationen waren primärer Parkinsonismus, Parkinsonismus mit zerebralen Abbauerscheinungen, medikamentös bedingter Parkinson, zerebrale Dysfunktionen, zentrale Spastik und Hirntraumata. Die Behandlungsdauer betrug bis zu 54 Monaten, bei den meisten der Patienten zwischen einem Monat und sechs Monaten. Die Dosierung erfolgte einschleichend mit wöchentlicher Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis von durchschnittlich 40 - 60 mg täglich bei ambulanten Patienten. Stationäre Patienten erhielten in Einzelfällen Erhaltungsdosen von 90 mg bis zu 120 mg täglich. Der Therapieerfolg und die Verträglichkeit wurden mit Hilfe klinisch-neurologischer Untersuchungen, regelmäßiger EEG-Kontrollen und Laborparameter objektiviert.

41. % der Patienten mit primärem Parkinsonismus, ohne zerebrale Abbauerscheinungen, zeigten einen guten bis sehr guten Erfolg, während die Wirkung von Memantine beim Parkinsonismus mit zerebralen Abbauerscheinungen nur bei 15 % der Patienten als gut oder sehr gut beurteilt wurde. Die Wirksamkeit beim medikamentös bedingten Parkinson war altersabhängig. Bei jüngeren Patienten wurde in 57 % der Fälle ein guter bis sehr guter Erfolg erzielt, während bei den älteren Patienten in 52 % der Fälle ein nur mäßiger Therapie-Erfolg erreicht wurde. Patienten mit zerebraler Dysfunktion und Antriebsverlust wurden zu 40 %, solche mit zentraler Spastik zu 33 % mit gutem bis sehr gutem Erfolg behandelt. Von acht Patienten mit

Hirntrauma konnte ein Patient mit gutem bis sehr gutem Erfolg und vier Patienten mit mäßigem Erfolg behandelt werden. Memantine wurde gut vertragen. Unerwünschte Wirkungen waren unter diesem Medikament seltener als unter anderen Amantadin-Derivaten. Sie zeigten sich in Unruhe und Müdigkeit. Innerhalb von 24 Stunden nach Dosisreduktion oder Absetzen waren diese Erscheinungen voll reversibel.

2.1.4 Ergebnisse klinischer Prüfungen des Antispastikums Memantine

ROHDE (19) behandelte insgesamt 30 Patienten über einen Zeitraum von vier bis vierzehn Monaten mit Memantine. Dabei konzentrierten sich die Untersuchungen auf die infantile Zerebralparese (n = 23); Patienten mit Spastik anderer Ätiologie wurden nur in kleinen Zahlen beobachtet. Mit Memantine sollten durch Lockerung der Spastik die krankengymnastischen Übungsbehandlungen effektiver gestaltet, die perioperative Behandlung erleichtert und den Patienten eine subjektive Besserung ihrer Beschwerden verschafft werden.

Zu Beginn der klinischen Prüfung lagen über die Dosierung noch keine genaueren Richtlinien vor. Bei der Einstellung mit Memantine wurden die Patienten in zwei verschiedene Altersklassen eingeteilt. Bei Kindern unter 14 Jahren wurde einschleichend mit 10 mg Memantine i.v. begonnen und die Erhaltungsdosis je nach Bedarf auf 10 bis 20 mg festgesetzt. Bei Erwachsenen lag die Erhaltungsdosis in der Regel bei 30 mg am Tag. Bei den 23 Patienten mit infantiler Zerebralparese konnte von mehreren Beobachtern übereinstimmend in 12 Fällen eine erhebliche Besserung der Spastik festgestellt werden. Bei acht Patienten war die Wirkung gering bis mäßig, in drei Fällen war kein sicherer Effekt festzustellen.

Die Verträglichkeit war im allgemeinen zufriedenstellend, in einem Teil der Fälle mußte jedoch wegen auftretender Nebenwirkungen die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden. Die wichtige Frage der Nebenwirkungen wurde durch regelmäßige klinische Untersuchungen und Laborkontrollen überprüft. Völlig ohne subjektive, objektive und serologische Nebenwirkungen blieben 12 Patienten. Vermehrte Müdigkeit wurde in 5 Fällen beobachtet. Über Verschlechterung der motorischen Kontrolle berichteten 2 Patienten mit infantiler Zerebralseps. Die Laboruntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse: Zu einer deutlichen Erhöhung der Serum-Transaminasen und der Gamma-GT kam es in 2 Fällen. Einmal bestand eine chron. Hepatitis; im anderen Fall trat die Erhöhung bei der Kombination Primidon, Valproinsäure und Memantine auf. Die Werte normalisierten sich nach Absetzen der Behandlung. Eine vorübergehende leichte Erhöhung der Leberwerte trat in 3 weiteren Fällen auf. Viermal kam es zu einem Ferment-Anstieg innerhalb des Normbereichs. Zu beobachten war dies insbesondere bei Kleinkindern.

Die Dosierung sollte in jedem Fall individuell abgestimmt werden, um den optimalen therapeutischen Erfolg, das heißt, ein balanciertes Gleichgewicht zwischen antispastischer Wirkung und motorischer Kontrolle einzustellen.

2.1.5 Die Wirkung von Memantine bei Muskelspastik - Ergebnisse einer placebokontrollierten Untersuchung

In einer von ECONOMOS (2) durchgeführten placebokontrollierten Studie wurden 20 Patienten mit Memantine über einen Zeitraum von durchschnittlich 8 Wochen behandelt. Die Spastik war bei 9 Patienten durch Multiple Sklerose bedingt; bei 11 Patienten war sie unterschiedlicher Genese. Es wurde eine einfach-blinde cross-over-Versuchsanordnung gewählt. Das Alter der

10 männlichen und 10 weiblichen Patienten lag zwischen 20 und 75 Jahren (im Durchschnitt bei 49 Jahren). Die Dosis war in der Regel 3 x 10 mg Memantine pro Tag; in 4 Fällen wurden 40 mg täglich verabreicht. Dabei wurden die Variablen (Skelett-Muskeltonus, Reflexstärke, Paresen, Koordinationsvermögen und Tremor) sowie allgemeinmedizinische und psychologische Befunde berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Es wurde deutlich, daß infolge der Behandlung mit Memantine der Anteil der Patienten, deren Tonus der Extremitätenmuskulatur normal ausgeprägt war, von 28 % auf 81 % anstieg, während der Anteil derjenigen mit pathologisch gesteigertem Muskeltonus von 62 % auf 19 % zurückging. Dies traf für beide Körperseiten zu. Dagegen war unter der Behandlung mit Placebo eine Zunahme der Patienten mit pathologisch gesteigertem Muskeltonus zu beobachten. Die Beurteilung der Reflexe ergab für beide Körperseiten jeweils eine Abnahme der pathologischen Steigerungen und eine Tendenz zur Normalisierung unter der Therapie mit Memantine. Dagegen zeigte sich nach Placebobehandlung beidseitig eine Verschiebung zu einem größeren Anteil der Patienten hin, die pathologisch gesteigerte Reflexe aufwiesen. Durch Memantine konnte ebenfalls eine Besserung der Paresen erzielt werden, während unter Placebo im gleichen Zeitraum eine Verschlechterung eintrat.

Bei diesen drei Symptomen konnte somit die Wirksamkeit von Memantine gegenüber Placebo bei der Behandlung spastisch erkrankter Patienten bewiesen werden. Unter Placebo waren die negativen Veränderungen dagegen zum Teil so gravierend, daß die Placebothherapie zugunsten der Memantinebehandlung abgebrochen werden mußte.

Über die Parameter Koordinationsvermögen und Tremor waren keine Aussagen möglich, weil die Anzahl der Beobachtungen zu gering war. Der allgemeinmedizinische Befund besserte sich nach der Memantine-Behandlung in einem Fall, der

neurologische Befund in 5 Fällen und der psychische Befund in 2 Fällen. Bei 6 Patienten mit krankhaft verändertem neurologischen Befund erfolgte keine Änderung.

Befundverschlechterungen wurden durch Memantine in keinem Fall beobachtet, während durch Placebo einmal eine Verschlechterung hervorgerufen wurde.

Die Verträglichkeit von Memantine wurde von den Patienten als gut bezeichnet. Fünf Patienten berichteten über Nebenwirkungen, die zweimal mit schlechter Verträglichkeit einhergingen. Die Nebenwirkungen äußerten sich viermal als vorübergehende Übelkeit, einmal als Libidosteigerung.

Da die Patienten auch andere Medikamente während des Untersuchungszeitraumes einnahmen, können Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden; ein kausaler Zusammenhang zwischen der Memantine-Behandlung und den aufgetretenen Nebenwirkungen war deshalb nicht nachzuweisen.

Die Wirksamkeit von Memantine wurde in 13 Fällen durch den behandelnden Arzt als positiv beurteilt. Nur zweimal erfolgte die Bewertung 'unwirksam'. In 5 Fällen wurde die Wirksamkeit als fraglich angesehen, was jedoch bei der Problematik, die Spastik objektiv zu quantifizieren, eher positiv zu bewerten ist.

2.1.6 Therapie der Spastik, Dystonie und der Hyperkinesen mit Memantine in Kombination mit stereotaktischen Operationen

MUNDIGER und MILIOS (15) erprobten 5 Wochen lang die Dosis von 30 bis 40 mg Memantine pro Tag an 37 Patienten, deren Ursachen der Bewegungsstörungen sehr unterschiedlich waren und die bisher mit wenig Erfolg durch stereotaktische Operationen vorbehandelt worden waren. Unter den Patienten fanden sich solche mit infantiler Zerebralparese, traumatischer Asphyxie, postnatalem Kernikterus, Encephalomyelitis disseminata und idiopathischem Parkinson-Syndrom.

Eine Besserung der Bewegungsstörungen wurde nach Applikation von Memantine bei 45 % der Fälle erzielt, die vorher mit nur geringem Erfolg stereotaktisch operiert worden waren. Torsionsdystonien konnten zu 50 % gebessert werden und die durch infantile Zerebralparese bedingte Spastik wurde in fünf von neun Fällen verringert. Dabei wurde insbesondere die Rumpfhaltung aufrechter und straffer, der Hüftknick abgeschwächt, die Kopfhaltung und die Aktivbeweglichkeit der Extremitäten erleichtert. Nicht befriedigende Ergebnisse wurden dagegen durch die Memantine-Therapie bei Hemispastik, Aktionsmyoklonien, essentiellen Tremor und einem Parkinson-Fall erzielt.

Wie in anderen Untersuchungen wurde auch bei diesen Patienten der stimmungsaufhellende Effekt deutlich. Die subjektive Stimmungslage und die intellektuellen Leistungen wurden verbessert. Patienten, die schon seit Jahren logopädisch behandelt wurden, konnten nun besser artikulieren, phonieren und waren teilweise zum ersten Mal fähig, Worte klar und deutlich auszusprechen und sogar ganze Sätze zu bilden, während früher lediglich Wortbruchstücke geäußert werden konnten. In vier Fällen wurde ein Auslaßversuch durchgeführt, wobei jedes Mal, wenn z.T. auch erst nach Tagen, deutliche Verschlechterungen sowohl der Athetosen und Dystonie als auch der Spastik beobachtet wurden.

Die Verträglichkeit wurde insgesamt als gut beurteilt. Bei den laborchemischen und somatischen Untersuchungen wurden keine Auffälligkeiten beobachtet.

2.1.7 Memantine und neurogene Blasenstörungen im Rahmen spastischer Zustandsbilder

In der Klinik wurden unter der Therapie von Memantine antispastische Wirkungen beobachtet. Als Meßmodell wählte GROSSMANN (7) die Blase, die motorisch und sensorisch, parasympathisch und sympathisch beeinflußt wird.

Neurologisch erkrankte Patienten mit spastischer Symptomatik haben oft Restharn und dadurch Harnwegsinfektionen. Subjektiv belasten vor allem erschwerte Miktio und spontanes Einnässen. Über das Blasenzentrum im Sakralmark werden der quergestreifte M. sphinkter vesicae externus und der glatte Blasenmuskel reziprok innerviert.

Während sich die Blase füllt, wird der Sphinkter aktiviert und der Detrusor relaxiert. Mit beginnender Miktio wird er dann tonisiert, bis der Sphinkter sich ab einem bestimmten Schwellenwert des intravesikulären Drucks entspannt.

Bei einer spastischen Parese ist der Blasensphinkter als quergestreifter Muskel in gleicher Weise wie die Skelettmuskulatur vom Ausfall des ersten motorischen Neurons betroffen. Der Tonus des Blasenverschlußmechanismus ist erhöht. Über den reziproken Hemm-Mechanismus im Sakralmark wird der Detrusor kontinuierlich inaktiviert, was klinisch in einem hypotonen bis atonen Musculus detrusor mit ständiger Restharnbildung, erhöhter Infektionsgefahr und Gefahr des Urinstaus in die oberen Harnwege resultiert. GROSSMANN und SCHÜTZ (7) behandelten 18 an Multipler Sklerose erkrankte Patienten zwischen 19 und 74 Jahren mit Läsion des oberen motorischen Neurons mit Memantine. Die Kranken zeigten gesteigerte bis brüske Muskeldehnungsreflexe. Vor der Therapie wurden eingehende urologische und neurologische sowie zystometrische und elektromyographische Untersuchungen durchgeführt, die Restharnmenge und der Blasendruck gemessen. Dabei zeigte sich, daß von acht Patienten keine subjektiven Blasenfunktionsstörungen angegeben wurden, obwohl sie objektiv nachweisbar waren. Vier Patienten hatten eine Art Überlaufblase und gehäuften Harndrang. Von den Patienten, die über Blasenfunktionsstörungen klagten, litten fünf wiederholt an Harnverhalt und neun an Inkontinenz. Nach diesen Untersuchungen wurden die Patienten mit Memantine behandelt, und zwar wurde kontinuierlich bis zu einer Erhaltungsdosis zwischen 50 und 70 mg/die gesteigert; weil zwei bis drei

Patienten schon bei 30 bis 40 mg/die besonders sensibel reagierten, war die durchschnittliche Dosierung 54,2 mg/die. Nach 14 Tagen Therapie wurden die Patienten erneut untersucht.

Der Effekt wurde deutlich an der Minderung der tonischen Daueraktivität des Musculus sphinkter vesicae externus, an der zunehmenden Normalisierung des Blasenvolumens und dem früheren Erreichen der Miktionschwelle bei retrograder Füllung der Blase.

Bei den 17 Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, nahm der Restharn von durchschnittlich 111 ml vor der Therapie auf durchschnittlich 60 mg nach der Therapie deutlich ab, bedingt durch die Relaxierung des Musculus sphinkter vesicae externus und die dadurch gesteigerte Tonisierung des Detrusors, was einer Besserung von rund 42 % entspricht. Das retrograde Füllvolumen der Blase, das zum Auslösen eines unwillkürlichen Harndranges führt, wurde von durchschnittlich 461 ml auf 320 ml durch die Memantinebehandlung gesenkt; die erreichte Reduktion war also 30 %. Die Zahl der Patienten, die nicht über subjektive Blasenfunktionsstörungen klagten, stieg von acht auf dreizehn an. Drei der untersuchten sieben Patienten litten auch an einer spastischen Blase, einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie. Von diesen Patienten zeigte einer eine Besserung, bei den beiden anderen konnten zwar keine unwillkürlichen Kontraktionen mehr registriert werden, aber anamnestisch waren die Hinweise dafür noch vorhanden.

Der therapeutische Erfolg wurde überwiegend positiv beurteilt. Miktion und Blasenentleerung sowie die Spastik der quergestreiften Muskulatur hatten sich gebessert, die Kranken konnten sich mehr entspannen, leichter urinieren und sich auch freier bewegen.

Nebenwirkungen wurden in insgesamt acht Fällen beobachtet. Diese Patienten berichteten über innere Unruhe, Gefühl der Benommenheit, Konzentrations- und Schlafstörungen. Nach Dosisreduktion bzw. Absetzen von Memantine verschwanden diese Begleiteffekte innerhalb von 24 Stunden.

2.2 Klinische Arbeiten zum Einsatz von Memantine bei anderen neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen

Neben der zu erwartenden antiviralen Wirkung gegenüber verschiedenen Influenza-A₂-Viren, Herpes-simplex-Viren und Vaccina-Viren (13) ist jedoch besonders die psychotrope Wirkung des Dimethyl-Amantadin-Derivates von medizinischer Bedeutung, die tierexperimentell belegt wurde.

Viele Autoren, vor allem FÜNFELD (4), OTT (17) sowie HIPPIUS und RÜTHER (9) geben an, daß Memantine eine antriebssteigernde Wirkung hat.

HIPPIUS und RÜTHER fanden, daß eine Antriebssteigerung auch bei zwei Fällen von endogener Depression nachweisbar war. Diese Antriebssteigerungen sind aber nicht mit einer antidepressiven Wirkung gleichzusetzen, da sie zu Unruhe führten.

2.2.1 Wertigkeit der symptomatischen Therapie mit Memantine beim cerebralen Koma

Eine Besserung der Vigilanz wurde durch die Arbeiten von MILTNER (14) belegt, der über die Wertigkeit der symptomatischen Therapie mit Memantine beim zerebralen Koma berichtet. Dabei wurden 45 Patienten, die infolge von gedeckten Schädel-Hirn-Traumen bzw. infolge posttraumatischer cerebrovaskulärer Komplikationen seit mindestens 3 Tagen komatös waren, durchschnittlich

9,5 Tage symptomatisch mit 60 bis 80 mg/die Memantine intravenös behandelt.

Während der mittleren Beobachtungszeit von 25 Tagen wurden die Zielsymptome Komadauer, ultraradiane Hirneigenrhythmizität, zerebrale Anfallsmuster und "Dezerebrations"-bedingte Beuge-Streck-Paroxysmen beobachtet. Der klinische Verlauf wurde anhand der Koma-Klassifikation von FROWEIN beurteilt. Täglich wurden hirnelektrische Untersuchungen mit konventionellem 8-Kanal-EEG-Gerät durchgeführt. Mit Hilfe eines Trend-Monitorgerätes wurde die ultraradiane Eigenrhythmik registriert. Nach FAST-FOURIER-Analyse und Mitteilung der EEG-Aktivitäten über 30 Sekunden wurden pseudo-3-dimensionale Spektren aufgezeichnet. Dauer und Intensität spastischer motorischer Entladungen der Antischwerkraftmuskulatur (M. quadriceps) wurden mittels Ag^+/AgCl -Oberflächenelektroden elektromyographisch registriert. Die EMG-Muster wurden entsprechend zu den EEG-Mustern mit Hilfe desselben Trend-Monitoring-Gerätes pseudo-3-dimensional aufgezeichnet.

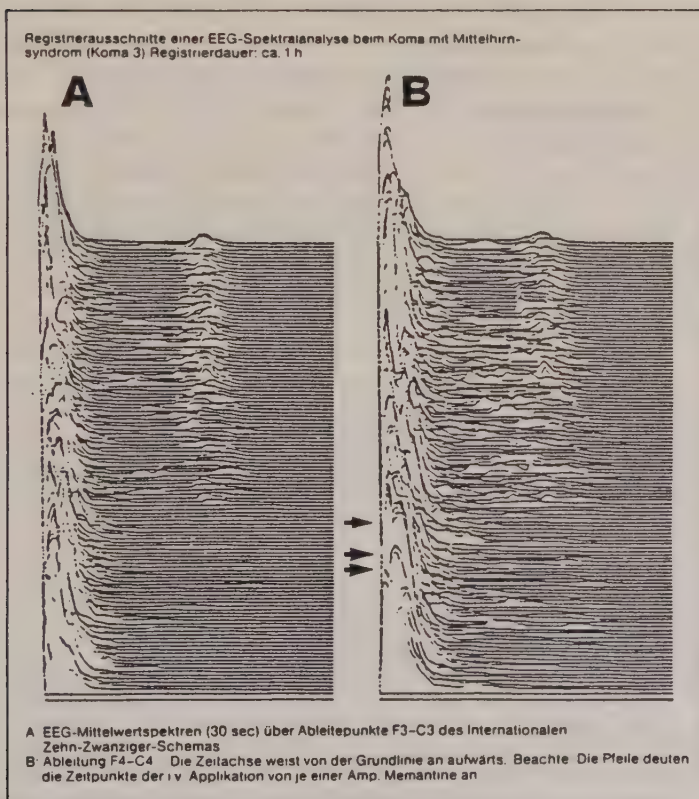
Wie zu erwarten war, zeigten sich bei den Patienten mit den Komastadien 3 - 4 keine wesentlichen Veränderungen unter der Therapie. Koma-Patienten im Stadium 3 entwickelten zu 30 % ein apallisches Syndrom. Überraschenderweise zeigte sich unter der Memantine-Medikation bei 50 % der Patienten aus der Koma-3-Gruppe eine Verlaufs-entwicklung zu Koma 1. Im EEG trat die zerebrale Ultraradian-Rhythmik wieder auf (Abb. 2). Die Analyse der EEG-Beurteilungen zeigte eine signifikante Zunahme der Beurteilungen mit Normalbefund/ geringgradige Allgemeinveränderungen bei gleichzeitiger Abnahme der Häufigkeit von Beurteilungen mit hochgradiger bis mittelgradiger Allgemeinveränderung unter der Memantine-Behandlung.

Im EEG von Koma-Patienten mit Hirnstamm-Symptomatik sind autorhythmische Motorparoxysmen nachweisbar mit zum Teil passager fixierten Entladungsfrequenzen. Schon wenige

Minuten nach der i.v. Applikation von Memantine wurde die Gesamtleistung der Motorparoxysmen reduziert und die spontan auftretenden rhythmischen Entladungen wurden verringert. Eine günstige Beeinflussung des Koma-Verlaufs und eine Reduktion von Intensität und Periodik der motorischen Autorhythmik konnte durch Memantine erzielt werden.

Die Verträglichkeit der Medikation wurde allgemein als gut bis sehr gut eingestuft. Nebenwirkungen, die zur Beendigung der Behandlung geführt hätten, wurden nicht beobachtet.

Abbildung 2: Registrierausschnitt einer EEG-Spektralanalyse beim Koma mit Mittelhirn-Syndrom (Koma 3), Registrierdauer ca. 1 Std.



2.2.2 Memantine ein Doppelblindtest bei gerontopsychiatrischen Patienten

Zuletzt soll noch die Studie erwähnt werden, die von AMBROZI und DANIELCYK an gerontopsychiatrischen Patienten in einem Doppelblindtest durchgeführt wurde (1). Hierbei sollte die positive Beeinflussung des organischen Psychosyndroms durch Memantine bei protrahierten chronischen Funktionspsychosen mit depressiven Merkmalen und bei zerebrovasculärer Insuffizienz überprüft werden. Es nahmen ursprünglich 30 stationäre geriatrische Patienten an der Untersuchung teil. Es wurden per Zufall zwei Gruppen gebildet, so daß im Doppelblindversuch 15 Patienten täglich 3 x 10 mg Memantine erhielten und 15 Patienten 3 x täglich ein Placebo. Das Durchschnittsalter betrug bei Gruppe 1 (M) 75 Jahre $\pm$ 2; davon waren 12 Patienten weiblich und 3 Patienten männlich. Bei der Gruppe 2 (P) war das Alter 76 Jahre $\pm$ 2 und 13 Patienten weiblich und 2 Patienten männlich. Die Beobachtungsdauer währte 8 Wochen. In dieser Zeit erfolgten psychiatrische, neurologische, psychologische und somatische Überprüfungen anhand von Rating-scales, sowie Kontrollen der Flimmerverschmelzungsfrequenz und von EKG, RR, Puls und den Laborwerten.

Die Ausgangswerte von Gruppe 1 (Memantine) und Gruppe 2 (Placebo) waren in allen Bereichen der geprüften Parameter gleich. Beide Gruppen zeigten eine wesentlich herabgesetzte Ausgangsvigilanz und ein nur geringes Abheben des Aktivierungsniveaus auf Belastung. Auch das Kurzzeitgedächtnis, die visuell-motorische Organisation und Koordination, gemessen mit dem Mosaiktest (HAWIE), waren bei beiden Gruppen hinsichtlich der Ausgangswerte identisch vermindert.

Während Gruppe 1 (Memantine) eine deutliche Verbesserung des Initial-Aktivierungs- und Belastungswertes in der Flimmerfrequenz-Analyse zeigte, und zwar in allen drei

Dimension auf dem 0,1%-Niveau und ebenso eine Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses auf dem 0,1%-Niveau, zeigte die Kontrollgruppe keinerlei signifikante Veränderung. Auch die Leistungen im Mosaiktest verbesserten sich auf dem 1%-Niveau in der Memantine-Gruppe. Die Placebo-Gruppe zeigte keine Veränderungen.

Lerneffekte können aufgrund der Placebo-Kontrolle vernachlässigt werden. Die Ergebnisse der Flimmerfrequenzanalyse dokumentieren eine Verbesserung des Ausgangsvigilanz-Niveaus, das heißt, durch das Präparat werden die Patienten kortikal "wacher", der Grad ihrer geistigen Belastbarkeit wird ganz wesentlich durch das Präparat verbessert. In dem selben Maße verbessert sich auch das Kurzzeitgedächtnis und damit zusammenhängend auch die Aufmerksamkeit und Konzentration. Selbst das Lösen von neuen Aufgaben, wie es der Mosaiktest erfordert, wird auf dem 1%-Niveau verbessert.

An Nebenwirkungen wurden vorübergehende leichte Blutdrucksteigerungen in der ersten Woche sowie Schwindel, in Einzelfällen Euphorie, Pruritus und Seborrhoe angegeben. Memantine wurde gut vertragen. Die neurologischen Kontrollen ergaben einen Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebo-Gruppe lediglich bezüglich einer Verminderung der Spastizität bei drei Patienten und eine Verbesserung von Paresen bei vier Patienten. Im EEG zeigten sich - bis auf den Trend zu ausgeprägterer Alpha-Tätigkeit - keine einheitlichen Veränderungen.

2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Arbeiten zum Einsatz von Memantine

Die Arbeiten von FISCHER et al. (3), von SCHNEIDER (23) sowie von FUNFGELD (4) ließen eine deutliche positive Beeinflussung von Memantine auf das Parkinson-Syndrom

erkennen. Dabei konnte eine Besserung hinsichtlich der Akinese, des Tremors sowie der Feinmotorik verzeichnet werden. Die Wirkung von Memantine auf das Spastiksyndrom wurde von ROHDE (19) vorwiegend an Patienten mit infantiler Zerebralparese untersucht und von ECONOMOS (2) in einer placebokontrollierten Studie vorwiegend an Patienten, die an Multipler Sklerose erkrankt waren. Beide fanden übereinstimmend eine deutliche Abnahme des spastisch erhöhten Muskeltonus sowie eine Besserung der Paresen unter der Memantine-Therapie. Der quantitative Wirkungsnachweis von Memantine bei Spastik wurde am Modell der neurogen gestörten Blase spastischer Patienten von GROSSMANN (7) erbracht. Der Effekt wurde deutlich an der Minderung der tonischen Daueraktivität des Musculus sphinkter vesicae externus, an der zunehmenden Normalisierung des Blasenvolumens und dem früheren Erreichen der Miktionschwelle bei retrograder Füllung der Blase. Unter der Therapie von Memantine kam es zu einer deutlichen Besserung der Miktion und der Blasenentleerung sowie der Spastik der quergestreiften Muskulatur. Die Kranken konnten sich mehr entspannen, leichter urinieren und sich auch freier bewegen. Positive Ergebnisse erbrachte auch die Studie von MUNDINGER und MILIOS (15) der in Kombination mit stereotaktischer Operation eine weitere Besserung durch die Memantinetherapie bei der Spastik, der Dystonie und der Hyperkinesen beobachten konnte. MUNDINGER berichtet auch über eine positive Beeinflussung der subjektiven Stimmungslage sowie der intellektuellen Leistungen durch Memantine. Patienten, die schon seit Jahren logopädisch behandelt wurden, konnten nun besser artikulieren, phonieren und waren teilweise zum ersten Mal fähig, Worte klar auszusprechen.

Viele Autoren, vor allem FÜNGELD (4), OTT (17) sowie HIPPIUS und RÜTHER (9) geben an, daß Memantine eine antriebssteigernde Wirkung hat. Eine Vigilanzsteigerung

wurde durch die Arbeit von MILTNER (14) belegt, der über die Wertigkeit der symptomatischen Therapie mit Memantine beim zerebralen Koma berichtet. Überraschenderweise zeigte sich unter der Memantine-Medikation bei 50 % der Patienten aus der Koma-3-Gruppe eine Verlaufsentwicklung zu Koma 1. Im EEG trat die zerebrale Ultraradian-Rhythmik wieder auf. Eine positive Beeinflussung des organischen Psychosyndroms wurde von AMBROZI und DANIELCYK (1) unter der Memantine-Therapie in einer Doppelblind-Studie an gerontopsychiatrischen Patienten festgehalten. Aus dem Vergleich beider Gruppen ging hervor (Gruppe 1 mit Memantinebehandlung; Gruppe 2 mit Placebo), daß in der Gruppe mit Memantine eine Verbesserung des Ausgangsvigilnazeveaus stattfand, d.h., die Patienten wurden kortikal "wacher". Der Grad ihrer geistigen Belastbarkeit wurde ganz wesentlich durch das Präparat verbessert. In demselben Maße verbesserte sich das Kurzzeitgedächtnis und damit zusammenhängend die Aufmerksamkeit und die Konzentration. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die bisherigen Untersuchungen eine Beeinflussung im Sinne einer Besserung durch Memantine zeigten, beim Parkinson-Syndrom, beim Spastik-Syndrom, beim hyperkinetischen Syndrom und beim organischen Psychosyndrom.

3. Methodik

3.1 Patienten

An sechs Kliniken wurde von Nervenärzten eine multizentrische Studie durchgeführt, wobei 97 Patienten mit zentraler Bewegungsstörung mit Memantine behandelt wurden. Das Durchschnittsalter lag bei 36,7 Jahren; der jüngste Patient war 8 und der älteste 75 Jahre alt.

57 männliche und 40 weibliche Patienten wurden nach entsprechender Aufklärung und mündlich erteiltem Einverständnis in die Studie aufgenommen mit folgenden Diagnosen:

- Frühkindliche Hirnschäden: n = 27
- Sonstige Zerebralschäden (Hirnfarkt u.a.) n = 19
- Zerebral-spinale Erkrankungen (Multiple Sklerose u.a.) n = 18
- Spinale Erkrankungen n = 19
- Extrapyramidale Bewegungsstörungen n = 14

Die Erkrankung war seit durchschnittlich 10 Jahren vorhanden, wobei der Erkrankungsbeginn mindestens einen Monat und höchstens 40 Jahre zurücklag.

3.2. Behandlungsschema

Die Behandlung mit Memantine erfolgte in der Regel einschleichend mit wöchentlicher Dosissteigerung. Die individuelle Erhaltungsdosis lag zwischen 20 und 80 mg Memantine am Tag. Im Mittel kristallisierte sich eine durchschnittliche Erhaltungsdosis von 30 mg Memantine pro Tag heraus. Die Bereitstellung der Memantine-Tabletten zu jeweils 10 mg erfolgte durch die Herstellerfirma. Die Behandlung dauerte durchschnittlich 8 Wochen. Während dieser Zeit nahmen etwa 80 % der Patienten an einer Bewegungstherapie teil; ungefähr 58 % erhielten eine medikamentöse Zusatzbehandlung. Im einzelnen gliederten sich die Patientengruppen wie folgt auf:

Behandlungszentrum 1	n = 18 Patienten (B 1 - B 18)
Behandlungszentrum 2	n = 25 Patienten (D 1 - D 15)
Behandlungszentrum 3	n = 9 Patienten (A 1 - A 9)
Behandlungszentrum 4	n = 15 Patienten (O 1 - O 15)
Behandlungszentrum 5	n = 9 Patienten (E 1 - E 9)
Behandlungszentrum 6	n = 31 Patienten (M 1 - M 31)

3.3 Protokoll der Untersuchung

Für die Dokumentation der Wirkungen von Memantine wurden Prüfbogen entwickelt, die Aussagen über den Wirkungseintritt, somatische und psychische Variablen, mögliche Beschwerden und Nebenwirkungen sowie Einschätzungen der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Substanz erfaßten.

In den verschiedenen Zentren kamen zum Teil unterschiedliche Prüfbögen zur Anwendung, die jedoch in den wesentlichen Items übereinstimmten. Damit vergleichende Aussagen gemacht werden konnten, mußte das gestellte Datenmaterial reorganisiert, in zahlreichen Punkten auf eine einheitliche Codierung gebracht und auf Datenträger übertragen werden. Daraus ergibt sich, daß bei der statistischen Auswertung nicht immer von der Gesamtzahl $n = 97$ ausgegangen werden kann, da nicht in allen Prüfbögen die gleichen Items vorhanden waren.

Die klinischen Beobachtungen waren nach drei Bereichen geordnet: Der neurologische Befund enthielt Angaben zu Tonus, Paresen und Tremor. Im psychischen Befund wurde auf fünfstufigen Skalen die Ausprägung von 38 kognitiven, affektiven und psychomotorischen Variablen vermerkt. Zum somatischen Befund zählten unter anderem Schlafstörungen, Störungen des Verdauungsapparates, Miktionserschwerenis und vegetative Symptome, die anhand 5-stufiger Skalen quantifiziert wurden und sich aus 27 Items zusammensetzten.

Der Prüfbogen verzeichnet die Daten aus der Eingangsuntersuchung vor Beginn der Therapie und die Meßwerte nach 2, 4 und 6 Behandlungswochen. Das ärztliche Gesamturteil über die Wirksamkeit von Memantine bezieht sich auf die letzte der drei Kontrolluntersuchungen. Die Medikation dauerte in den meisten Fällen über diesen Zeitpunkt hinaus.

Eine objektive Aussage über die Wirksamkeit des Präparates zu machen erweist sich insofern als schwierig, da meßbare Parameter kaum zur Verfügung stehen. Die Patienten mit infantiler Zerebralparese können durch die häufige Einschränkung ihrer Intelligenz sowie infolge ihrer Sprachschwierigkeiten oft nur schwer über ihr eigenes Befinden Auskunft geben. Hinzu kommen vielfältige psychische Überlagerungen. Meist sind die Patienten bei Nachuntersuchungen aufgeregt, was zum Einschließen besonders heftiger Spasmen führen kann. Objektivierbare Parameter, wie Muskeltonus und Gelenkbeweglichkeit, sind deshalb nur begrenzt verwertbar. Zu beachten ist ferner, daß gerade das Gelenkspiel beim Spastiker nicht nur durch den Spannungszustand der Muskulatur bestimmt wird, sondern häufig sekundäre Verkürzungen der Gelenkkapsel, Bänder und Sehnen das Gelenkspiel behindern. Diese Strukturen sind jedoch kein Angriffspunkt für ein Antispastikum. Aufgrund dieser Schwierigkeiten muß der behandelnde Arzt in seiner Beurteilung die Aussagen der Krankengymnasten, der Angehörigen und - soweit möglich - der Patienten selbst einbeziehen.

3.4 Datenauswertung

3.4.1 Diagnosen:

Die Auswertung wurde generell nach dem Kriterium der jeweils vorliegenden Diagnose geschichtet. Hierzu lagen fünf Diagnosegruppen vor:

- Frühkindliche Hirnschäden
- Sonstige Zerebralschäden (Hirnininfarkt u.a.)
- Zerebral-spinale Erkrankungen (Multiple Sklerose u.a.)
- Spinale Erkrankungen
- Extrapyramidale Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson u.a.)

Für diese fünf Gruppen von Patienten wurde eine Charakterisierung der Patientenstichproben im Sinne einer deskriptiven Analyse durchgeführt.

3.4.2 Verlaufsvariablen:

Hinsichtlich der Verlaufsvariablen wurden Längsschnittanalysen berechnet, wobei lediglich der Zustand des Patienten vor und nach der Behandlung mit einbezogen wurde. Die Verlaufsvariablen setzten sich jeweils zum Teil aus einer großen Anzahl von Einzelangaben zusammen. Um diese Vielzahl von Einzeldaten überschaubarer zu machen und andererseits die Anwendung einer inferenzstatistischen Prüfung zu ermöglichen, wurden aus den Einzelangaben Summenscores errechnet. Beispielsweise wurden die Einschätzungen des Tonus an den vier Extremitäten zu einem Gesamtwert zusammengefaßt. Analog wurde bei den Paresen (Arme, Hände, Beine und Füße) und bei der Beurteilung des Tremors (obere und untere Extremitäten und Kopf) verfahren. Die Parameter des neurologischen Befundes wurden anhand vierstufiger Skalen (1 = normal; 4 = schwere Störung) bewertet. Bei den relativ umfangreichen Itemlisten des psychischen und somatischen Befundes wurde mit Hilfe von Faktorenanalysen versucht, gemeinsame Strukturen im Material im Sinne von Subskalen herauszukristallisieren. Der psychische Befund zerfiel so in vier Gruppen von Items, die durch den jeweiligen Summenwert der zugehörigen Items repräsentiert wurde.

3.4.2.1 Psychischer Befund/Faktor I: Bewußtseins- und Orientierungsstörungen

Bewußtseinsstörung, Bewußtseinsstrübung, Orientierung, zeitliche Orientierung, örtliche Orientierung, situative Orientierung, personenbezogene Orientierung.

3.4.2.2 Psychischer Befund/Faktor II: Affektivität/ Stimmung

Verstimmung, ratlos, Gefühlsverarmung, Affektarmut, Depression, Hoffnungslosigkeit, ängstlich, gereizt, mürrisch, mißtrauisch, gespannt, innerlich unruhig, jammerig, affektiv inadäquat, affektlabil, affektinkontinent, antriebsarm, antriebsgehemmt.

3.4.2.3 Psychischer Befund/Faktor III: Auffassungs-/ Konzentrationsstörungen

Auffassungsstörung, Konzentrationsstörung, Merkfähigkeitsstörung, Gedächtnisstörung.

3.4.2.4 Psychischer Befund/Faktor IV: Psychomotorische Störungen

Psychomotorische Störungen, stuporös, mutistisch, antriebsgesteigert, motorisch unruhig, Stereotypien/Parakinesien, negativistisch, maniert, Neologismen, logorrhöisch.

Das faktorenanalytische Vorgehen bei den Items des somatischen Befundes erbrachte drei Subscores.

3.4.2.5 Somatischer Befund/Faktor I: Schlafstörungen.

Schlafstörungen, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, verkürzter Schlaf, Einschlafneigung am Tag, Müdigkeit.

3.4.2.6 Somatischer Befund/Faktor II: Verdauungs- apparat/Miktionserschwernis.

Hypersalivation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Miktionserschwernis.

3.4.2.7 Somatischer Befund/Faktor III: Sonstige und vegetative Symptome.

Verstärkte Träume, vegetative Symptome, Nasenatmung behindert, Seborrhoe, Akkomodationsstörungen, Hitzegefühl, Frösteln, Flush, Schwitzen, Atemstörung, Kopfdruck, Herzsensationen, Schwindel, Kollaps.

3.4.3 Zielvariablen:

Nachdem alle Items des psychischen und somatischen Befundes in ihrer Ausprägung 1 (=nicht) bis 5 (schwer) skaliert sind, ergibt sich für die einzelnen Summenscores folgender Wertebereich: (Anzahl zugehöriger Items x 1) bis (Anzahl zugehöriger Items x 5).

Die Parameter des neurologischen Befundes (Tonus, Paresen und Tremor) wurden anhand vierstufiger Skalen (1 = normal; 4 = schwere Störung) bewertet.

Insgesamt konnten somit als "Zielvariable" folgende Variable den Längsschnittanalysen zugeführt werden (in Klammern der mögliche Wertebereich):

Summenscore "Tonus" (4 - 16)

Summenscore "Paresen" (8 - 32)

Summenscore "Tremor" (5 - 20)

Summenscore "psychischer Befund/Faktor I" (7 - 35)

Summenscore "psychischer Befund/Faktor II" (17 - 85)

Summenscore "psychischer Befund/Faktor III" (4 - 20)

Summenscore "psychischer Befund/Faktor IV" (10 - 50)

Summenscore "somatischer Befund/Faktor I" (6 - 30)

Summenscore "somatischer Befund/Faktor II" (7 - 35)

Summenscore "somatischer Befund/Faktor III" (14 - 70)

3.4.4 Statistische Auswertung der Daten:

Null-Hypothese: Es besteht kein Unterschied in den Zielvariablen zwischen Vorwert und Wert nach Abschluß der Behandlung.

Alternativ-Hypothese: Unterschied (Besserung zwischen Vor- und Endwert; einseitige Fragestellung).

Signifikanzniveau: Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wird toleriert.

Das hierzu verwendete Verfahren ist der WILCOXON-Vorzeichen-Rang-Test. Dieser Test für den Vergleich gepaarter Beobachtungen benutzt die Summe der positiven und negativen Rangzahlen der Paardifferenzen zur Bildung einer spezifischen Testgröße.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Patienten-Gruppen

Die einzelnen Diagnose-Gruppen finden sich unter den Patienten wie folgt verteilt:

-Frühkindliche Hirnschäden	n = 27 / 27,8 %
-Sonstige Zerebralschäden	n = 19 / 19,6 %
-Zerebral-spinale Erkrankungen	n = 18 / 18,6 %
-Spinale Erkrankungen	n = 19 / 19,6 %
-Extrapiramidale Bewegungsstörungen	n = 14 / 14,4 %

Die Tabellen 1 - 6 geben eine Charakterisierung der Patienten-Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht und anamnestischer Daten.

Tab. 1 Durchschnittsalter in Jahren

	N	MEAN	S	SE	MIN	MAX	RANGE
Fruehk.H.s	27	19.33	7.34	1.41	8.00	43.00	35.00
Cerebrals.	19	49.63	19.50	4.47	13.00	74.00	61.00
Cerebr+Spin	18	42.44	13.45	3.17	20.00	71.00	51.00
Spinal	19	40.00	21.61	4.93	16.00	75.00	59.00
Extrapyra.	14	40.50	22.79	6.09	9.00	69.00	60.00
GESAMT:	97	36.66	20.10	2.04	8.00	75.00	67.00

N = Anzahl, MEAN = Mittelwert, S = Standardabweichung,
SE = Standardfehler, MIN = Minimum, MAX = Maximum und
RANGE = Bereich.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß das Durchschnittsalter bei 36,7 Jahren lag, wobei die Diagnosegruppe mit den "Frühkindlichen Hirnschäden" mit einem Durchschnittsalter von nur 19,3 Jahren ein wesentlich geringeres Alter als die übrigen Diagnosegruppen aufwies.

Tab. 2 Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monaten

	N	MEAN	S	SE	MIN	MAX	RANGE
Frühk.H.s	27	223.19	90.29	17.38	60.00	480.00	420.00
Cerebrals.	19	57.94	67.70	15.96	2.00	252.00	250.00
Cereb+Spin	19	89.00	64.57	15.22	1.00	240.00	239.00
Spinal	17	57.35	43.19	10.47	3.00	180.00	177.00
Extrapara.	14	86.07	73.82	19.73	5.00	276.00	271.00
GESAMT:	94	115.44	99.27	10.24	1.00	480.00	479.00

N = Anzahl, MEAN = Mittelwert, S = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MIN = Minimum, MAX = Maximum und RANGE = Bereich.

Wie die Tabelle 2 zeigt, lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 115,4 Monaten. Nur die Diagnosegruppe mit den "Frühkindlichen Hirnschäden" zeigte mit 223 Monaten eine wesentlich längere Erkrankungsdauer, als die übrigen vier Diagnosegruppen, deren durchschnittliche Erkrankungsdauer mit 58 bis 89 Monaten wesentlich geringer war.

Tab. 3 Geschlechtsverteilung

CODE	1	2
1	11	16
	40.74 %	59.26 %
2	7	12
	36.84 %	63.16 %
3	7	11
	38.89 %	61.11 %
4	9	10
	47.37 %	52.63 %
5	6	8
	42.86 %	57.14 %
	40	57
	41.24 %	58.76 %

wagrecht: Geschlecht (1 = weiblich; 2 = männlich)

senkrecht: Diagnosen (1 = frühindl. Hirnschäden,
2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebral-
spin. Erkrankungen, 4 = spin. Erkrankungen
und 5 = extrapyramidale Bewegungsstörungen).

Die Tabelle 3 gibt die Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen sowie der Gesamtgruppe wieder. In allen Diagnose-Gruppen ist ein leichtes Übergewicht der männlichen Patienten festzustellen, und es ergibt sich somit eine Gesamtverteilung von 41 % weiblichen und 59 % männlichen Patienten.

Tab. 4 Vormedikation

CODE	1	2	
1	5	4	10
	50.00 %	40.00 %	100.00 %
2	9	1	10
	90.00 %	10.00 %	100.00 %
3	10	3	13
	76.92 %	23.08 %	100.00 %
4	4	2	6
	66.67 %	33.33 %	100.00 %
5	0	0	0
	0.00 %	0.00 %	0.00 %
	29	10	39
	74.36 %	25.64 %	100.00 %

waagrecht: Vormedikation (1 = ja; 2 = nein)

senkrecht: Diagnosen (1 = frühkindl. Hirnschäden, 2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebralspinale Erkrankungen, 4 = spinale Erkrankungen und 5 = extrapyramidale Bewegungsstörungen).

Das Item "Vormedikation" wurde nur in 39 Prüfbögen erfaßt (Tab. 4). Bei deren Auswertung zeigte sich, daß hiervon 29 Patienten medikamentös vorbehandelt waren.

Tab. 5 Durchschnittliche Behandlungsdauer in Wochen

	N	MEAN	S	SE	MIN	MAX	RANGE
Frühk.H.s	16	12.69	11.90	2.98	1.00	48.00	47.00
Cerebrals,	14	4.86	2.68	0.72	1.00	10.00	9.00
Cereb+Spin	14	6.14	2.51	0.67	3.00	12.00	9.00
Spinal	14	6.71	4.84	1.29	1.00	16.00	15.00
Extrapyra,	14	7.57	9.20	2.46	1.00	36.00	35.00
GESAMT:	72	7.74	7.75	0.91	1.00	48.00	47.00

N = Anzahl, MEAN = Mittelwert, S = Standardabweichung,
 SE = Standardfehler, MIN = Minimum, MAX = Maximum
 und RANGE = Bereich.

Für die gesamte Patientengruppe ergab sich eine durchschnittliche Behandlungsdauer von ca. 8 Wochen. Sie lag bei der Diagnosegruppe mit den "Frühkindlichen Hirnschäden" mit ca. 13 Wochen am höchsten, während die Gruppe mit "Sonstigen Zerebralschäden" mit nur 5 Wochen die geringste Behandlungsdauer aufwies.

Tab. 6 Bewegungstherapie

CONE	1	2
1	10	0
	100.00 %	0.00 %
2	10	2
	83.33 %	16.67 %
3	12	4
	75.00 %	25.00 %
4	5	4
	60.00 %	40.00 %
5	0	0
	0.00 %	0.00 %
	38	10
	79.17 %	20.83 %

waagrecht: Bewegungstherapie (1 = ja, 2 = nein)

senkrecht: Diagnosen (1 = frühkindl. Hirnschäden,
2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebral-
spinal. Erkrankungen, 4 = spinale Erkrankun-
gen und 5 = extrapyramidale Bewegungsstörun-
gen).

Während dieses Behandlungszeitraumes lagen von 48 Patienten Angaben zu einer gleichzeitig durchgeführten Bewegungstherapie vor (Tab. 6). Hiervon nahmen ca. 79 % an einer Bewegungstherapie während der Memantine-Behandlung teil.

Tab. 7 Auflistung der Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Behandlung

Pat.Nr.	Grund des Abbruchs
O 2	Nebenwirkungen
A 6	Nebenwirkungen
D 2	keine weitere Besserung
D 5	keine Besserung der Koordination
D 6	Verlegung auf geschl. Abteilung
B 2	Nebenwirkungen
B 7	Nebenwirkungen
B 8	Nebenwirkungen
B 10	Nebenwirkungen
B 11	Nebenwirkungen
B 13	Auslaßversuch
B 14	Nebenwirkungen
B 17	Nebenwirkungen
OE 2	ungenügende Wirkung
M 1	Nebenwirkungen
M 2	Entlassung
M 3	keine Besserung
M 4	Nebenwirkungen
M 5	keine Besserung
M 6	keine Besserung
M 8	keine Besserung
M 10	Entlassung
M 11	Entlassung
M 12	Nebenwirkungen
M 13	keine Besserung
M 14	keine Besserung
M 15	Nebenwirkungen
M 16	Nebenwirkungen
M 17	Nebenwirkungen
M 23	Nebenwirkungen
M 27	Nebenwirkungen
M 28	Nebenwirkungen
M 29	Nebenwirkungen

Bei ca. 34 % der Patienten wurde die Memantine-Therapie aus unterschiedlichen Gründen vorzeitig abgebrochen. Die häufigste Ursache, die zum Therapie-Abbruch zwang, waren die Nebenwirkungen (21 mal = 21,6 %). Hierbei fallen das Behandlungszentrum 1 (B 1 - B 18) und das Behandlungszentrum 6 (M 1 - M 31) mit einer besonders hohen Quote von Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen auf. Aus Gründen der ungenügenden Wirkung bzw. keiner Besserung wurde die Memantine-Therapie achtmal abgebrochen (= 8,2 %) und aus anderen Gründen

wie Auslaßversuch (einmal) und wegen Entlassung (dreimal) kam es insgesamt viermal (= 4,2%) zum vorzeitigen Therapieabbruch.

Tab. 8 Begleittherapie

CODE	1	2	
1	8	19	27
	29.63 %	70.37 %	100.00 %
2	14	5	19
	73.68 %	26.32 %	100.00 %
3	15	3	18
	83.33 %	16.67 %	100.00 %
4	10	8	18
	55.56 %	44.44 %	100.00 %
5	10	4	14
	71.43 %	28.57 %	100.00 %
	57	39	96
	59.37 %	40.62 %	100.00 %

waagrecht: Begleittherapie (1 = ja, 2 = nein)

senkrecht: Diagnosen (1 = frühkindl. Hirnschäden,
2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebralspinale Erkrankung, 4 = spinale Erkrankung und 5 = extrapyramidale Bewegungsstörung).

Wie aus den Tabellen 8 und 9 ersichtlich erhielten mehr als die Hälfte der Patienten während der Behandlung mit Memantine eine Begleittherapie. Sie lag bei der Diagnosegruppe mit den "Frühkindlichen Hirnschäden" mit 30 % deutlich unter dem Niveau der anderen Diagnosegruppen, bei denen eine Begleittherapie in 56 % bis 83 % der mit Memantine behandelten Patienten durchgeführt wurde. Eine Anzahl von Patienten nahm während der Behandlung mit Memantine zusätzlich muskelrelaxierende Medikamente (Pravidel, Lioresal, Valium, Akineton und pK-Merz) ein. Da jedoch die neurologischen Parameter zum Zeitpunkt 0 (= ohne Memantine-Therapie) erhoben wur-

den, sollten die zusätzlich verabreichten muskel-relaxierenden Medikamente auf die Studie keinen Einfluß haben.

Tab. 9 Auflistung der Patienten mit Begleittherapie

Fst.	Art der Begleittherapie	Nebenwirkungen
D12	Cortison	-
D14	Novodisal	-
A1	Laevagodin 4x1/Evion 3x1/Neurotrast f. 3x1	Ja
A2	Ranfuncton	-
A4	Spasmo-Ursenin 3x1/Neurotrast f. 1x1/Volon A 80ms	-
A5	Phospholipide/Pravidel 3x1/2/Neurotrast f. 3x1	Ja
A8	Novodisal 2x1/Anafranil 1-1-0/Cytobion/Folsan	-
A9	Imurek	-
D1	Lioresal/Reparil/Heparin-Dihydroergot/Kombetin/Antidepressiva/Analgetika	-
D2	Lanitor aite/Helfersin/Solusastril	-
D3	Essentielle f./Novodisal/Urbason/Cytobion/Medivitan/ACTH	-
D4	Novodisal/Anafranil/Ersont/Dianabol/Penzynora	-
D5	Lioresal/Essentielle f./Cytobion/Hepabionta/Nootrop 800/Librium	Ja
D6	Neurocil/Limbatril/Cabrol/Norsesic/Amphodyn/Dominial	Ja
D7	Lanitor aite/Encerhabol/Isoket/Assantin/Haldol	-
D8	Urbason/Cytobion/Medivitan/ACTH/Ersont/Hepabionta/Lucifen/Kalinor	-
D9	Dihydroergot/Novadral	-
D10	Lanitor/Dociton/Lipostabil	-
D11	Lanitor aite/Limbatril/Persantin	-
D12	Kombetin/Helfersin/Lucifen/Actihemyl/Dep. Insulin/Tesretal	-
D13	Essentielle f./Hepabionta/Limbatril/Novadral/Talusin	-
D14	Analgetika/Kalinor/Tesretal/Osmosteril	-
D15	Kombetin/Isoket/Minipress/Catarpressan/Hepulon/Leo-Mixtard	-
B2	Valium/Zentropil	Ja
B4	Fursennid/Fursadantin/Dulcolax	Ja
B7	Zentropil	Ja
B8	Dulcolax	Ja
B11	Dibenzylan	Ja
B13	Valium/Lioresal	Ja
B14	Lioresal	Ja
B18	Dulcolax/Lioresal/Daluvul	Ja
OE1	Tesretal	-
OE3	Stedon/Cholebic 100/Lanoxie/Moeduretik/Aludrox	-
OE4	Dezafar	-
OE5	Medrol	-
OE6	Valium/Fludilat/Tavor	-
M1	Novodisal/Beloc/Briserin	Ja
M4	Novodisal/Euphyllin/Dusodril/Akineton	Ja
M5	Novodisal/Bisolvon/Nootrop/Rivotril/Aktivanad	-
M8	Zentropil/Limbatril/l-Tryptophan	-
M9	Mylerginum	-
M10	Akineton/Dihydroergot/Alival/Neurobion	-
M11	Zentropil/Zentronel	-
M12	l-Tryptophan/Encerhabol/Tavor	Ja
M14	Dociton/P.K.Herz	-
M15	Rivotril/DOCK/Speda	Ja
M16	Dociton/Lanitor/Neapressal	Ja
M17	Limbatril/Lanitor/Moeduretik	Ja
M18	Akineton/Mylerginum/Tesretal/Lioresal	-
M19	Encerhabol/Helfersin/Novadral/Osmervan/Pravidel/Artane	-
M20	Nootrop/Alival/Encerhabol	-
M22	Novodisal/Akineton/P.K.Herz/Cosentinal/Cetal	-
M23	Dihydroergot/Aldometil	Ja
M29	Lanitor	Ja
M30	Minipress	-
M31	Benetrim	-

4.2 Verlaufsvariablen

Die Veränderungen der Verlaufsvariablen sind in Form von Mittelwertstabellen und Mittelwertsabbildungen zusammengestellt.

Vorangestellt ist die Tabelle 10, die eine Zusammenfassung der Signifikanzprüfung (WILCOXON-Test) enthält. Hieraus ist zu entnehmen, daß sich die positive Beeinflussung des Tonus durch Memantine mit statistischer Signifikanz belegen läßt ($\alpha = 1\%$ in der Gesamtgruppe). Das gleiche gilt für den Behandlungserfolg hinsichtlich der Paresen. Auch hier findet man einen statistisch gesicherten Rückgang der Summenwerte im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte ($\alpha = 1\%$ in der Gesamtgruppe). Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, lassen sich in den einzelnen Diagnosegruppen hinsichtlich Tonus und Paresen signifikante Befunde auf dem 1%- und 5%-Niveau ableiten. Lediglich die Diagnosegruppe der "Extrapyramidalen Bewegungsstörungen" zeigte hinsichtlich Tonus und Paresen keine signifikante Befundänderung durch die Memantine-Therapie. Des weiteren liegt bei dem Faktor "Affektivität/Stimmung" und bezüglich des Faktors "Verdauungsapparat", welcher auch die Miktionserschwernis beinhaltet, eine statistisch gesicherte Besserung auf dem 5%-Niveau in der Gesamtgruppe vor.

Die Mittelwerte der Subscores aus dem psychischen und dem somatischen Befund zeigen insgesamt zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine sehr niedrige Ausprägung. Da bei einer Vielzahl von Patienten keine Störung der betreffenden Symptome vorlag, konnte durch die Memantine-Therapie ein positiver Therapie-Effekt im Sinne einer Verminderung der Symptomatik nicht erzielt werden.

Die Auszählung der Veränderungsquoten (Tab. 21) mit "besser", "gleich", "schlechter" zeigt, daß beispielsweise von insgesamt 35 im Längsschnitt beobachtbaren Patienten bei nur 8 Patienten zu Beginn der Studie Bewußtseinsstörungen vorlagen. Auf der Basis dieser reduzierten Gruppe wurden dann die Verbesserungen bzw. Verschlechterungen prozentual dargestellt. In analoger Form wurde bei den übrigen Variablen vorgegangen.

Tab. 10 Ergebnis der Signifikanzprüfungen (Endpoint-Analysen)
Längsschnitt-Testung mit WILCOXON-Test für Paardifferenzen zwischen 0 und letzter Testung (einseitige Fragestellung)

Variable\Diagnose-Gruppe	Gesamt	1	2	3	4	5
Tonus	**	**	*	**	**	-
Paresen	**	**	*	**	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-
Bewusstsein-/Orient.stoer.	-	-	-	-	-	-
Affektivitaet/Stimmung	*	-	-	-	-	-
Auffassungs-/Konz.stoer.	-	-	-	-	-	-
Psychomotor.Stoerungen	-	-	-	-	-	-
Schlafstoerungen	-	-	-	-	-	-
Verdauungsapparat/Miktions- erschwerenis	*	-	-	-	-	-
Sonst.vegetative Stoer.	-	-	-	-	-	-

Zeichen: - = nicht signifikant, * = signifikant auf 5%-Niveau, ** = signifikant auf 1%-Niveau.

1 = frühkindliche Hirnschäden, 2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebral-spinale Erkrankungen, 4 = spinale Erkrankungen, 5 = extrapyramidale Bewegungsstörungen.

Tab. 11 Summenscore "TONUS" (Mittelwertstabelle).
Wertebereich 4 - 16

Gruppe\Zeitpunkt			0.	3.
1	frühkindl. Hirnschäden	x	12.10	10.05
		s	3.29	2.72
		n	20	20
2	sonstige Zerebral- schäden	x	3.11	6.72
		s	2.49	1.50
		n	13	13
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	7.94	5.35
		s	2.56	2.37
		n	17	17
4	spinale Erkrankung	x	7.82	6.00
		s	2.18	1.79
		n	11	11
5	extrapyr. Bewegungsst.	x	6.00	6.00
		s	1.63	1.63
		n	7	7
Gesamt		x	8.92	7.37
		s	3.30	2.70
		n	73	73

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn.

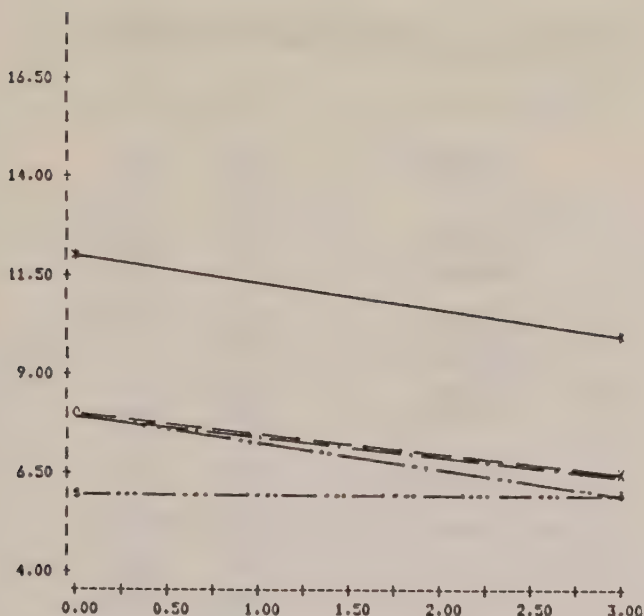
3 = Mittelwert bei letzter Testung unter medikamentöser Behandlung.

X = arithmet. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

Aus Tabelle 11 und Abbildung 3 ist ersichtlich, daß der positive Einfluß der Memantine-Behandlung auf den Muskeltonus besonders bei Patienten mit frühkindlichen Hirnschäden am deutlichsten ist. Aber auch bei Patienten mit sonstigen Zerebralschäden, zerebral-spinalen Erkrankungen und spinalen Erkrankungen ist eine deutliche Abnahme des pathologisch erhöhten Muskeltonus festzustellen. Keinen Einfluß scheint Memantine bei der Diagnosegruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen auf den erhöhten Muskeltonus (Rigor) zu haben.

Abb. 3 Summenscore "TONUS" (Mittelwertsabbildung).
Wertebereich 4 - 16



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter
medikamentöser Behandlung.

- = Diagnose-Gruppe der frühkindl. Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
- = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
- .-.-.-. = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
- = Diagnose-Gruppe der extrapyr. Bewegungsstör.

Die Verbindungslinie in Abbildung 3 stellt nicht den Verlauf der Tonusveränderung unter der Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwert-

verlaufs vom Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 12 Summenscore "PARESEN" (Mittelwertstabelle).
Wertebereich 8 - 32

Gruppe\Zeitpunkt			0.	3.	
1	frühkindl. Hirnschäden	x	23.21	21.42	
		s	7.58	7.32	
		n	19	19	
2	sonstige Zerebral- schäden	x	15.39	13.56	
		s	4.46	2.97	
		n	18	18	
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	15.29	13.53	
		s	5.42	3.94	
		n	17	17	
4	spinale Erkrankung	x	14.18	12.18	
		s	4.35	2.93	
		n	11	11	
5	extrapyr. Bewegungsst.	x	10.71	10.14	
		s	4.42	3.08	
		n	7	7	
Gesamt			x	16.79	15.08
			s	6.86	6.07
			n	72	72

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn.

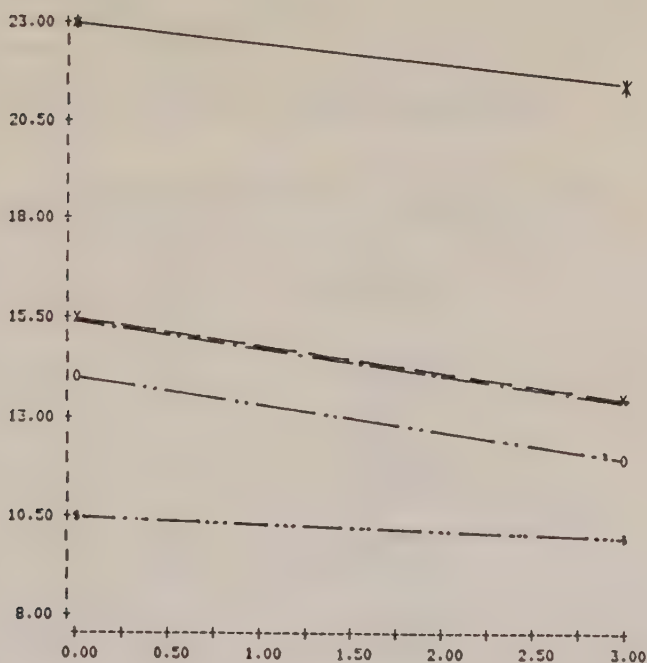
3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
medikamentösen Behandlung.

X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

Paresen, die infolge frühkindlicher Hirnschäden, zerebraler, zerebral-spinaler und spinaler Schäden auftreten, wurden durch die Memantine-Therapie gebessert. Die Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen zeigte nach der Memantine-Behandlung keine wesentliche Abnahme der Paresen. Dies mag hierin begründet sein, daß zum Zeitpunkt 0 nur eine geringe Ausprägung dieses Symptoms in dieser Diagnose-Gruppe vorlag.

Abb. 4 Summenscore "PARESEN" (Mittelwertsabbildung).
Wertebereich 8 - 32



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter medikamentöser Behandlung.

- = Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
- = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der extrapyr. Bewegungsst.

Die Verbindungslinie in Abbildung 4 stellt nicht den Verlauf der Besserung von Paresen unter der Memantine-Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs von Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 13 Summenscore "TREMOR" (Mittelwertstabelle).
Wertebereich 5 - 20

Gruppe\Zeitpunkt			0.	3.
1	frühkindl. Hirnschäden	x	10.00	10.00
		s	0.00	0.00
		n	7	7
2	sonstige Zerebral- schäden	x	9.75	9.67
		s	0.62	0.78
		n	12	12
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	8.27	8.45
		s	1.90	2.07
		n	11	11
4	spinale Erkrankung	x	9.17	9.67
		s	2.04	0.82
		n	6	6
5	extrapyr. Bewegungsst.	x	9.43	9.43
		s	1.51	1.51
		n	7	7
Gesamt		x	9.28	9.37
		s	1.49	1.38
		n	43	43

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapie

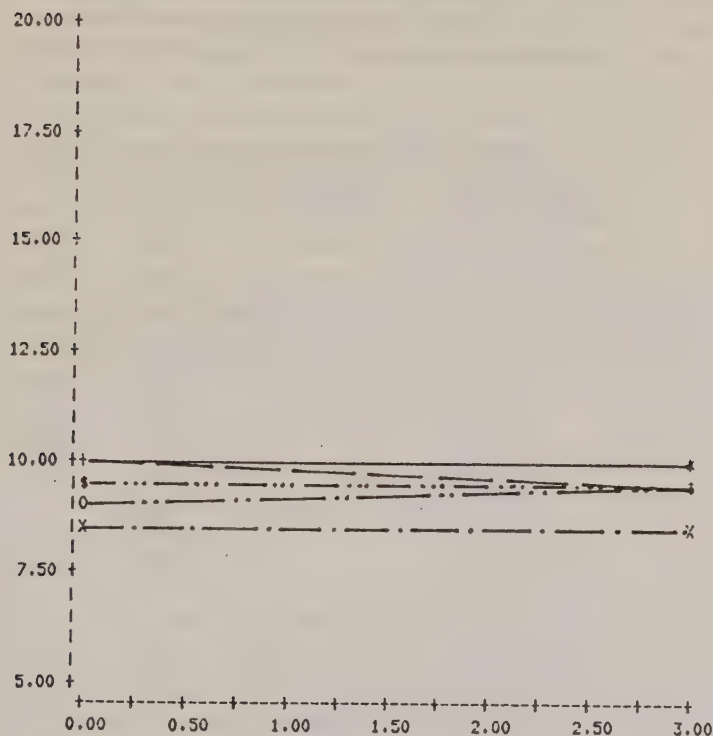
3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
medikamentösen Behandlung.

X = arith. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

Es ergibt sich bei keiner der fünf Diagnose-Gruppen ein signifikanter Hinweis für eine positive Beeinflussung des Tremors unter der Memantine-Behandlung (Tab. 13, Abb. 5). Bei der Beurteilung des Symptoms "Tremor" wurde allerdings keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Tremorformen getroffen.

Abb. 5 Summenscore "TREMOR" (Mittelwertsabbildung).
Wertebereich 5 - 20



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn
3 = Mittelwert bei letzter Testung unter
medikamentöser Behandlung.

_____	= Diagnose-Gruppe der frühkindl. Hirnschäden
-----	= Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
-----	= Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
-----	= Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
-----	= Diagnose-Gruppe der extrapyram. Bewegungsst.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Tremors unter der Memantine-Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

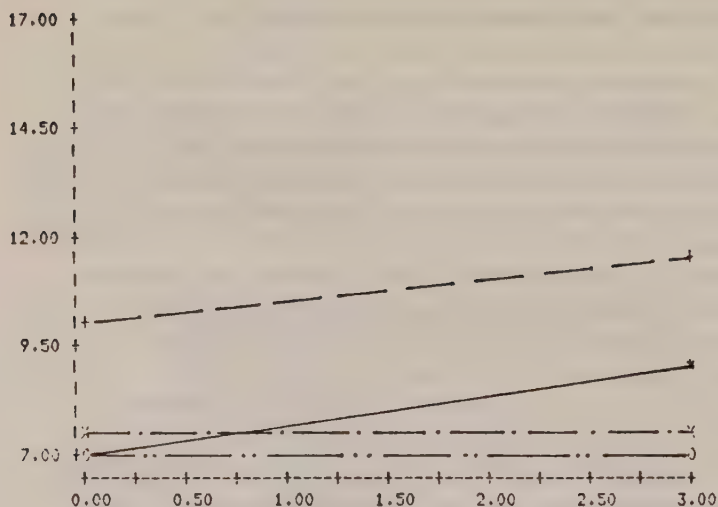
Tab. 14 "BEWUSSTSEINS- UND ORIENTIERUNGSSTÖRUNG"
Subscore psychischer Befund/Faktor I
Wertebereich 7 - 35 (Mittelwertstabelle)

Gruppe\Zeitpunkt		0.	3.	
1	frühkindl. Hirnschaden	x	7.00	8.75
		s	0.00	3.50
		n	4	4
2	sonstige Zerebräl- schäden	x	10.14	11.29
		s	5.40	9.69
		n	7	7
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	7.43	7.29
		s	1.09	0.61
		n	14	14
4	spinale Erkrankung	x	7.00	7.00
		s	0.00	0.00
		n	10	10
Gesamt		x	7.80	8.17
		s	2.65	4.53
		n	35	35

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn
3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
medikamentösen Behandlung.
X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,
n = Anzahl.

Wie aus Tabelle 14 und Abbildung 6 zu ersehen ist, kommt es bei dem Summenscore Bewußtseins- und Orientierungsstörung zu keiner signifikanten Veränderung unter der Memantine-Behandlung in der Gesamtgruppe. Bei keiner oder nur geringer Ausprägung der Symptome des psychischen Befundes bezüglich Bewußtseins- und Orientierungsstörung zu Beginn der Memantine-Therapie, konnte durch Memantine bei den Diagnose-Gruppen der frühkindlichen Hirnschäden sowie der sonstigen Zerebralschäden eine unbedeutend geringe Zunahme der Symptome beobachtet werden. Memantine zeigte keine Reaktion auf die Symptome des psychischen Befundes betreffend Bewußtseins- und Orientierungsstörung bei der Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen, während bei den zerebral-spinalen Erkrankungen unter der Memantinebehandlung eine leichte Besserung der Symptome zu verzeichnen war. Bei der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen gab es zu diesem Subscore des psychischen Befundes keine auswertbaren Angaben.

Abb. 6 "BEWUSSTSEINS- UND ORIENTIERUNGSSTÖRUNG"
 Subscore psychischer Befund/Faktor I
 Wertebereich 7 - 35 (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter
 medikamentöser Behandlung

- = Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
- = Diagnose-Gruppe der spinal. Erkrankungen
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der extrapyr. Bewegungsst.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf der Störung unter der Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 15 "AFFEKTIVITÄT/STIMMUNG"
 Subscore psychischer Befund/Faktor II
 Wertebereich 17 - 85 (Mittelwertstabelle)

Gruppe\Zeitpunkt		0.	3.	
1	frühkindl. Hirnschäden	x	20.50	19.59
		s	4.10	2.75
		n	12	12
2	sonstige Zerebral- schäden	x	24.50	25.00
		s	8.67	9.17
		n	10	10
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	22.71	21.50
		s	5.92	4.09
		n	14	14
4	spinale Erkrankung	x	23.83	20.33
		s	12.66	3.96
		n	12	12
Gesamt		x	23.23	21.21
		s	8.36	5.58
		n	48	48

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

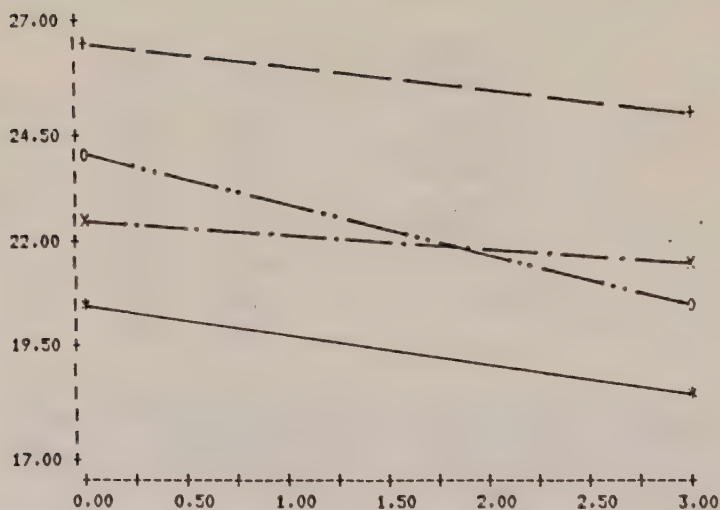
3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
 medikamentösen Behandlung

X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

In der Gesamtgruppe kommt es unter der Memantine-Therapie zu einer signifikanten Besserung des psychischen Befundes, welcher die Symptome von Affektivität/Stimmung beinhaltet, auf dem 5 %-Niveau. In den einzelnen Diagnose-Gruppen läßt sich aus dem Vergleich der errechneten Mittelwerte vor Therapie und der Mittelwerte bei letzter Testung unter Memantine, auf eine deutliche Besserung der Symptome schließen. Die Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen wurde wegen mangelnder Angaben zu diesem Subscore nicht erfaßt.

Abb. 7 "AFFEKTIVITÄT/STIMMUNG"
 Subscore psychischer Befund/Faktor II
 Wertebereich 17 - 85 (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter medikamentöser Behandlung.

- = Diagnose-Gruppe derfrühkindl. Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst.Zerebralschäden
- .-.-.-. = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der extrapyram. Bewegungsstörungen

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Summenscores Affektivität/Stimmung unter der Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 16 "AUFFASSUNGS- UND KONZENTRATIONSTÖRUNGEN"
Subscore psychischer Befund/Faktor III
Wertebereich 4 - 20; (Mittelwertstabelle)

Gruppe\Zeitpunkt			0.	3.	
1	frühkindl. Hirnschäden	x	5.73	5.32	
		s	3.17	2.99	
		n	11	11	
2	sonstige Zerebral- schäden	x	6.90	6.40	
		s	2.51	2.30	
		n	10	10	
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	5.21	5.57	
		s	1.97	2.28	
		n	14	14	
4	spinale Erkrankung	x	4.50	5.08	
		s	1.00	2.39	
		n	12	12	
Gesamt			x	5.51	5.68
			s	2.34	2.55
			n	47	47

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
medikamentösen Behandlung

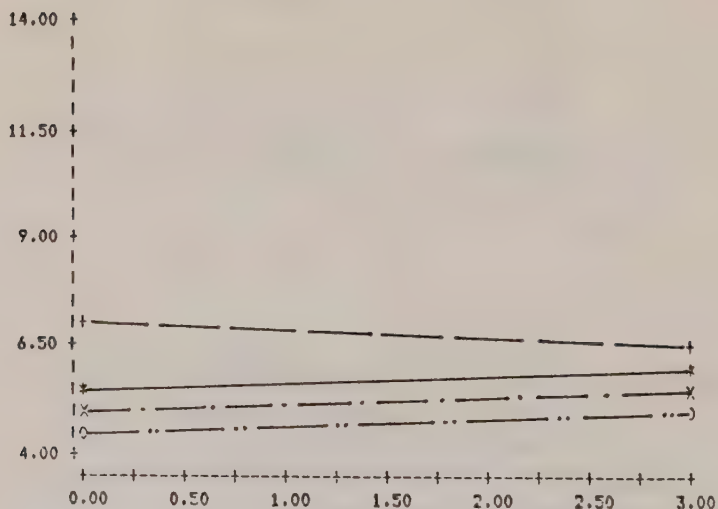
X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

Bei dem Subscore "Auffassungs- und Konzentrationsstörungen" kommt es unter der Memantine-Therapie weder in der Gesamtgruppe noch in den einzelnen Diagnose-Gruppen zu signifikanten Veränderungen. Bei nur geringer Ausprägung der

Symptome des psychischen Befundes bezüglich Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, konnte lediglich bei der Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen eine leichte Besserung anhand des Mittelwertverlaufs vor und nach letzter Testung unter Therapie, festgestellt werden. Bei der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen gab es hierzu keine auswertbaren Angaben. Bei den übrigen Diagnose-Gruppen zeigte sich anhand der Mittelwerte vor Therapie und der Mittelwerte bei letzter Testung unter Therapie eine geringfügige Verschlechterung der Symptome.

Abb. 8 "AUFFASSUNGS- UND KONZENTRATIONSTÖRUNGEN"
Subscore psychischer Befund/Faktor III
Wertebereich 4 - 20; (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: O = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter medikamentöser Behandlung.

- _____ = Diagnose-Gruppe der frühkindl. Hirnschäden
 ----- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
 -.-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der zerebr.spin. Erkrankungen
 = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
 = Diagnose-Gruppe der extrapyr. Bewegungsst.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Summenscores "Auffassungs- und Konzentrationsstörungen" unter Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (=vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 17 "PSYCHOMOTORISCHE STÖRUNGEN"
 Subscore psychischer Befund/Faktor IV
 Wertebereich 10 - 50; (Mittelwertstabelle)

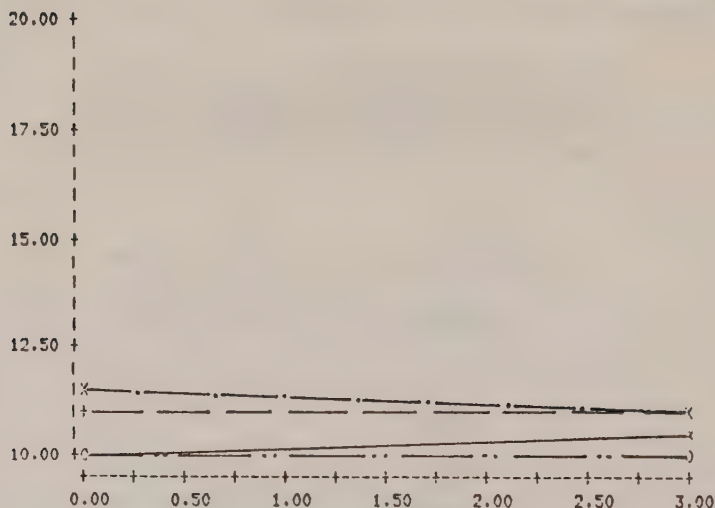
Gruppe\Zeitpunkt		0.	3.	
1	frühkindl.	x	10.18	10.35
	Hirnschäden	s	0.50	1.21
		n	11	11
2	sonstige	x	10.90	11.00
	Zerebral-	s	1.56	1.53
	schäden	n	10	10
3	zerebr.-	x	11.43	10.86
	spinale Er-	s	1.45	1.35
	krankung	n	14	14
4	spinale	x	10.00	10.17
	Erkrankung	s	0.00	0.53
		n	12	12
Gesamt		x	10.56	10.50
		s	1.26	1.25
		n	47	47

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn
 3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
 medikamentösen Behandlung.
 X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,
 n = Anzahl.

Es kommt weder in der Gesamtgruppe, noch in den einzelnen Diagnose-Gruppen zu einer signifikanten Veränderung des Subscores "psychomotorische Störungen" (Tab. 17; Abb. 9).

Bei der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen gab es hierzu keine auswertbaren Angaben.

Abb. 9 "PSYCHOMOTORISCHE STÖRUNGEN"
Psychischer Befund/Faktor IV
Wertebereich 10 - 50; (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter
medikamentöser Behandlung.

- = Diagnose-Gruppe der frühkindl. Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
- ...-...- = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
--... = Diagnose-Gruppe der extrapyram. Bewegungsstör.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Summenscores "Psychomotorische Störungen" unter der Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 18 "SCHLAFSTÖRUNGEN"
Subscore somatischer Befund/Faktor I
Wertebereich 6 - 30; (Mittelwertstabelle)

Gruppe\Zeitpunkt		0.	3.	
1	frühkindl. Hirnschaden	x	6.33	9.00
		s	0.59	5.20
		n	3	3
2	sonstige Zerebral- schäden	x	13.14	11.36
		s	3.72	3.93
		n	7	7
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	9.64	8.50
		s	4.25	2.82
		n	14	14
4	spinale Erkrankung	x	9.00	8.00
		s	4.42	2.45
		n	9	9
Gesamt		x	9.91	9.12
		s	4.31	3.39
		n	33	33

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
medikamentösen Behandlung

X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,

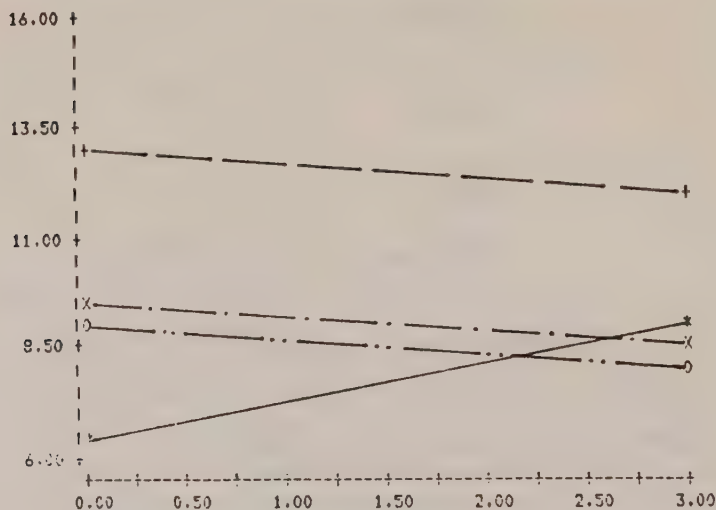
n = Anzahl.

Weder in der Gesamtgruppe noch in den einzelnen Diagnose-Gruppen kommt es während der Memantine-Behandlung zu einer signifikanten Veränderung des Subscores "Schlafstörung" (Tab. 18, Abb. 10). Bei den Diagnose-Gruppen der sonstigen Zerebralschäden, der zerebral-spinalen Erkrankungen und der spinalen Erkrankungen zeigt sich ein Trend

in Richtung Besserung. Die Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden zeigte eine geringe Verschlechterung der Symptome, welche den Subscore "Schlafstörungen" bilden. Allerdings lagen bei dieser Gruppe von nur drei Patienten verwertbare Angaben vor, so daß hiermit keine sichere Aussage getroffen werden kann.

Bei der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen gab es hierzu keine auswertbaren Angaben.

Abb. 10 "SCHLAFSTÖRUNGEN"
Subscore somatischer Befund/Faktor I
Wertebereich 6 - 30; (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter medikamentöser Behandlung.

- = Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
- .-.-.-. = Diagnose-Gruppe der zerebr. spin. Erkrankungen
--.... = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
-- = Diagnose-Gruppe der extrapyram. Bewegungsstörungen.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Summenscores "Schlafstörung" unter der Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 19 "VERDAUUNGSAPPARAT/MIKTIONSERSCHWERNIS"
 Subscore somatischer Befund/Faktor II
 Wertebereich 7 - 35; (Mittelwertstabelle)

Gruppe\Zeitpunkt			0.	3.
1	frühkindl. Hirnschäden	x	7.00	7.00
		s	0.00	0.00
		n	3	3
2	sonstige Zerebral- schäden	x	8.86	8.00
		s	2.97	1.29
		n	7	7
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	9.71	9.07
		s	2.61	2.09
		n	14	14
4	spinale Erkrankung	x	10.33	9.56
		s	1.94	2.30
		n	9	9
Gesamt		x	9.45	8.79
		s	2.50	2.01
		n	33	33

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der
 medikamentösen Behandlung

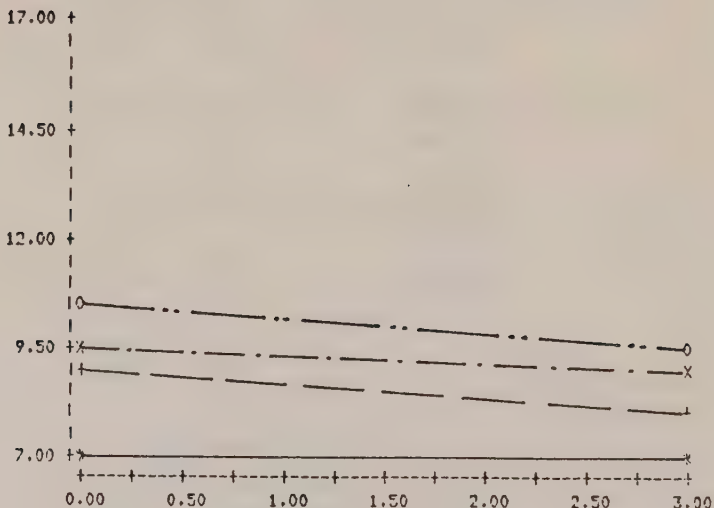
X = arith. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

In der Gesamtgruppe konnte durch die Memantine-Behandlung eine signifikante Besserung des Subscores "Verdauungsapparat/Miktionserschwernis" auf dem 5%-Niveau erzielt werden. Hierbei waren vor allem die Miktionsstörungen, die unter Memantine abnahmen, für die signifikante Besserung verantwortlich. Keinen Einfluß auf die Symptome des Subscores "Verdauungsapparat/Miktionserschwernis"

hatte die Memantine-Therapie bei der Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden, bei der zum Behandlungsbeginn keine Störungen auf diesem Gebiet vorlagen. Bei der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen gab es hierzu keine auswertbaren Angaben.

Abb. 11 "VERDAUUNGSAPPARAT/MIKTIONSERSCHWERNIS"
Subscore somatischer Befund/Faktor I
Wertebereich 7 - 35; (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter
medikamentöser Behandlung.

- = Diagnose-Gruppe der frühkindl. Hirnschäden
- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
- = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spin. Erkrankungen
- .-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
- = Diagnose-Gruppe der extrapyr. Bewegungsst.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Summenscores "Verdauungsapparat/Miktionerschwernis" unter der Therapie dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie) nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 2o "SONSTIGE UND VEGETATIVE SYMPTOME"
Subscore somatischer Befund/Faktor III
Wertebereich 14 - 70; (Mittelwertstabelle).

Gruppe\Zeitpunkt			0.	3.
1	frühkindl. Hirnschäden	x	14.00	14.00
		s	0.00	0.00
		n	3	3
2	sonstige Zerebral- schäden	x	14.00	14.00
		s	0.00	0.00
		n	7	7
3	zerebr.- spinale Er- krankung	x	14.00	14.00
		s	0.00	0.00
		n	14	14
4	spinale Erkrankung	x	14.00	14.00
		s	0.00	0.00
		n	9	9
Gesamt		x	14.00	14.00
		s	0.00	0.00
		n	33	33

Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn

3 = Mittelwert bei letzter Testung unter der medikamentösen Behandlung.

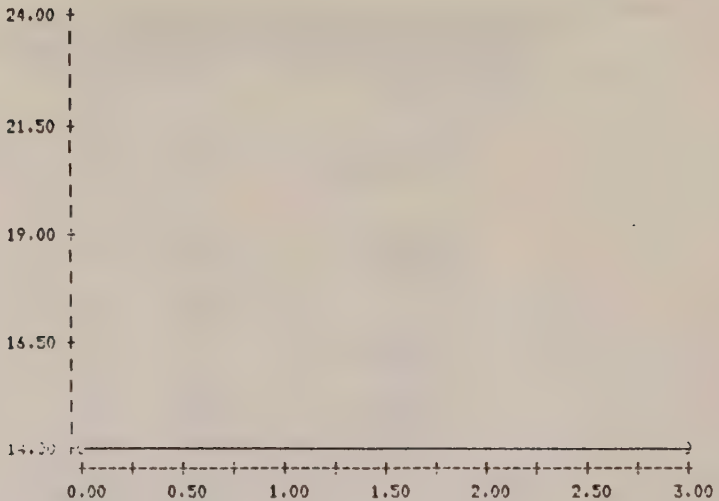
X = arithm. Mittel, S = Standardabweichung,

n = Anzahl.

In den einzelnen Diagnosegruppen gab es weder vor Therapie noch zum Zeitpunkt der letzten Testung unter Therapie mit Memantine, Ausprägungen zu den im Subscore "Sonstige und vegetative Symptome" zusammengefaßter Items (Tab. 2o; Abb. 12).

Keine Angaben hierzu lagen bei der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen vor.

Abb. 12 "SONSTIGE UND VEGETATIVE SYMPTOME"
 Subscore somatischer Befund/Faktor III
 Wertebereich 14 - 70; (Mittelwertsabbildung)



Zeichen: 0 = Mittelwert vor Therapiebeginn
 3 = Mittelwert bei letzter Testung unter
 medikamentöser Behandlung.

_____ = Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden
 ----- = Diagnose-Gruppe der sonst. Zerebralschäden
 = Diagnose-Gruppe der zerebr.-spinal. Erkrankungen
 -.-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der spinalen Erkrankungen
 -.-.-.-.- = Diagnose-Gruppe der extrapyr. Bewegungsst.

Die Verbindungslinie stellt nicht den Verlauf des Summen-
 scores "sonstige und vegetative Symptome" unter der Therapie
 dar, sondern dient lediglich der optischen Darstellung des

Mittelwertverlaufs zum Zeitpunkt 0 (= vor Therapie)
nach 3 (= nach Therapie).

Tab. 21 Übersicht über die Veränderungen zwischen
erster und jeweils letzter Untersuchung
(Endpoint-Analysen) bezüglich der einzelnen
Summenscores.

Variable	seebessert	gleich	schlechter	bei Beginn nicht vorhanden	Gesamt
Tonus	44 54.7 %	22 32.3 %	2 2.9 %	5	73
Paresen	29 43.7 %	34 53.1 %	2 3.1 %	8	72
Tremor	2 4.9 %	36 97.8 %	3 7.3 %	2	43
Bewusstseins-/ Orient.Stoerung	3 37.5 %	2 25.0 %	3 37.5 %	27	35
Affektivitaet/ Stimmung	20 57.2 %	2 5.7 %	13 37.1 %	13	48
Herk-/Konzentr.- Stoerung	10 41.7 %	5 20.8 %	9 37.5 %	23	47
Psychomotor. Stoerungen	9 60.0 %	0 0.0 %	6 40.0 %	32	47
Schlafstoerungen	9 37.5 %	9 37.5 %	6 25.0 %	9	33
Magen/Darm Miktionerschwernis	11 47.8 %	9 39.1 %	3 13.1 %	10	33
Sonst.vegetat. Stoerungen	-	-	-	33	33

In der ENDPOINT-ANALYSE wurden bei den %-Angaben nur
die Patienten berücksichtigt, bei denen zu Beginn der
Studie das jeweilige Symptom vorhanden war.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Tonus bei 65 % gebessert wurde, die Paresen nahmen bei 44 % ab und eine positive Beeinflussung zeigte die Memantine-Behandlung bei 57 % auf Affektivität/Stimmung. 23 Patienten litten vor Beginn der Therapie an gastrointestinalen Beschwerden und Miktionsbeschwerden, die bei 48 % der Patienten im Verlauf der Behandlung verringert wurden. Bei den übrigen Verlaufsvariablen erbrachte die Memantine-Therapie keine signifikanten Veränderungen.

4.3 Endbeurteilung zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine.

Tab. 22 "NEBENWIRKUNGEN"

CODE	1	2	
1	7	19	26
	26.92 %	73.08 %	100.00 %
2	6	13	19
	31.58 %	68.42 %	100.00 %
3	5	13	18
	27.78 %	72.22 %	100.00 %
4	11	8	19
	57.89 %	42.11 %	100.00 %
5	4	10	14
	28.57 %	71.43 %	100.00 %
	33	63	96
	34.37 %	65.62 %	100.00 %

waagrecht: Nebenwirkungen (1 = ja, 2 = nein)

senkrecht: Diagnosen (1 = frühkindl. Hirnschäden, 2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebralspinale Erkrankung, 4 = spinale Erkrankung und 5 = extrapyramidale Bewegungsstörungen).

Die Inzidenz von Nebenwirkungen bei ca. 34 % der Patienten (Tab. 22) wird durch Auflistung (S. 58/69), welche die Art der Nebenwirkungen, eventuelle Begleittherapien sowie Therapieabbrüche enthält, näher analysiert. Patienten, die keine Zusatztherapie erhielten, zeigten nur in 13 % der Fälle Nebenwirkungen, die sich vorwiegend als Benommenheit, Schwindelgefühl und zunehmende Müdigkeit äußerten.

Tabelle 9 gibt, wie bereits erwähnt, eine Auflistung der Patienten mit Begleittherapie und eine Aussage darüber, ob während der Memantine-Behandlung Nebenwirkungen beobachtet wurden. Es ist somit möglich, in kleineren Kollektiven die Verträglichkeit von Memantine in Kombination mit anderen Pharmaka zu überprüfen. Patienten, die parallel zu Memantine mit Lioresal^R behandelt wurden, zeigten zu 67 % Nebenwirkungen. Die gleichzeitige Applikation von Benzodiazepinen führte in 50 % der Fälle und die Begleitmedikation mit Antiepileptika in 30 % der Fälle zu Nebenwirkungen.

Tab. 23 "Verträglichkeit von Memantine"

CODE	1	2	3	
1	6	6	2	14
	42.86 %	42.86 %	14.29 %	100.00 %
2	11	2	3	16
	68.75 %	12.50 %	18.75 %	100.00 %
3	12	5	1	18
	66.67 %	27.78 %	5.56 %	100.00 %
4	7	5	3	15
	46.67 %	33.33 %	20.00 %	100.00 %
5	7	3	4	14
	50.00 %	21.43 %	28.57 %	100.00 %
	43	21	13	77
	55.94 %	27.27 %	16.88 %	100.00 %

waagrecht: Verträglichkeit (1 = sehr gut, 2 = gut,
3 = schlecht).

senkrecht: Diagnosen (1 = frühkindl. Hirnschäden,
2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebr.-
spin. Erkrankung, 4 = spinale Erkrankung,
5 = extrapyr. Bewegungsstörung.).

Die Verträglichkeit von Memantine wurde von ca. 83 % der
in die Auswertung gelangten Patienten als "sehr gut" und
"gut" angegeben (Tab. 23).

Die globale Beurteilung der Wirksamkeit lautet dahingehend,
daß bei 35 % der Patienten Memantine als wirksam, bei
weiteren 37 % als fraglich wirksam und bei 28 % als
unwirksam betrachtet wird (Tab. 24).

Tab. 24 "Wirksamkeit von Memantine"

CODE	1	2	3	
1	15	1	3	19
	79.95 %	5.26 %	15.79 %	100.00 %
2	4	7	8	19
	21.05 %	36.84 %	42.11 %	100.00 %
3	3	14	0	17
	17.65 %	82.35 %	0.00 %	100.00 %
4	3	6	1	10
	30.00 %	60.00 %	10.00 %	100.00 %
5	3	1	10	14
	21.43 %	7.14 %	71.43 %	100.00 %
	29	29	22	79
	35.44 %	36.71 %	27.85 %	100.00 %

waagrecht: Wirksamkeit (1 = wirksam, 2 = fraglich wirksam, 3 = unwirksam).

senkrecht: Diagnosen (1 = frühkindl. Hirnschäden, 2 = sonstige Zerebralschäden, 3 = zerebr.-spin. Erkrankung, 4 = spinale Erkrankung und 5 = extrapyram. Bewegungsstörung).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die zentralen Bewegungsstörungen, die bei den 5 Diagnose-Gruppen vorlagen, bei 72 % der Patienten eine Linderung fanden. Dabei wurden insbesondere die Parameter Tonus und Paresen positiv beeinflusst. Außerdem zeigte Memantine eine Wirkung auf Affektivität und Stimmung sowie auf Miktionsstörungen im Sinne einer Besserung. Die Nebenwirkungen betrugen bei diesem Kollektiv 34 %; Patienten ohne Begleittherapie hatten nur zu 13 % Nebenwirkungen. Als Begleiteffekte wurden Schwindel, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und in einigen Fällen paranoid-halluzinatorische Episoden im Sinne einer exogenen Psychose berichtet. Diese Begleiteffekte waren nach Absetzen bzw. nach Dosisreduktion von Memantine voll reversibel.

MEMANTINE

Liste der Patienten mit Nebenwirkungen (33 Patienten von n = 97)

Nr.	Kausaler Zusammenh.	Abbruch wegen NW	Diagnose- Gruppe	Besleit- therapie	Art der Nebenwirkung
02	Ja	Ja	2	keine	k.Ansage
07	nein	nein	1	keine	Gastrointestinale Beschwerden
08	Ja	nein	4	keine	Zunahme des schon bestehenden leichten Schwindels
A1	fragl.	nein	3	Laevadosin 4x1 Evion 3x1 Neurotrat f. 3x1	Diarrhoe
A5	fragl.	nein	3	Phospholipide Pravidel 3x1/2 Neurotrat f. 3x1	subj.Gefuehl geschwollener Beine
A6	fragl.	Ja	4	keine	zunehmende Muedigkeit
A7	fragl.	nein	3	keine	Erbrechen, Kopfschmerzen
D5	k.A.	Ja	3	Lioresal Essentiale forte Laevulose+Cytobion Herabionta Nootrop 800 Librium	Hitzedefuehl, vermehrtes Schwitzen, Flush-Heisung
D6	fragl.	Ja	2	Neurocil Liabatril,Cabrol Norsesic Amphodan ret. Dominal	Auftreten von aggressivem und ablehnendem Verhalten zunehmende Kraftlosigkeit
B2	k.A.	Ja	1	Valium,Zentropil	Unruhe,starke Konzentrations- stoer.,total kaputt,nervoes Halsenbeschwerden,fuer 3Std. retrograde Amnesie
B4	k.A.	nein	4	Pursemnid Furadantin Dulcolax	gelegentlich Uebelkeit (nicht zwangslaeufig durch Memantin)
B7	k.A.	Ja	1	Zentropil	Juckendes Exanthem (nach Ab- setzen von Memantin nach 1 Woche verschwunden)
B8	k.A.	Ja	4	Dulcolax	Depressive Verstaemmungs- zustände,hypotone Kreis- laufregulationsstoer., Konzentrationsstoer.,
B9	k.A.	nein	4	keine	Depress. Verstaemmung
B10	k.A.	Ja	3	keine	Muedigkeit,fragl.depress. Verstaemmung,Konzentrations- stoerungen
F11	k.A.	Ja	4	Dibenzoyl	Muedigkeit, Depression
F12	k.A.	nein	1	keine	Mundtrockenheit
F13	k.A.	nein	4	Valium,Lioresal	vermehrte Muedigkeit

MEMANTINE

Liste der Patienten mit Nebenwirkungen (Fortsetz.)

Nr.	Kausaler Zusammenh.	Abbruch wegen NW	Diagnose- Gruppe	Besleit- therapie	Art der Nebenwirkung
B14	k.A.	Ja	4	Lioresal	trockene Haut mit Schuppung Pat. fuehlte sich zunehmend unwohl und depressiv
B16	k.A.	nein	1	keine	Schwindel, Uebelkeit
B17	k.A.	Ja	4	keine	Benommenheit, Konzentrations- stoerung, Depression
B18	k.A.	nein	4	Dulcolax Lioresal, Daluwal	Kopfdruck
OE9	k.A.	nein	4	keine	anfangs Nausea
M1	k.A.	Ja	2	Novodisal Beloc, Briserin	Schwindel
M4	k.A.	Ja	2	Novodisal, Dusodril Euphyllin, Akineton	Schwindel
M12	k.A.	Ja	1	l-Tryptophan Encephabol, Tavor	Ausendruck
M15	k.A.	Ja	2	Rivotril, DCCK, Speda	Schwindel
M16	k.A.	Ja	2	Dociton, Lanitor Nepresal	Schwindel
M17	k.A.	Ja	5	Limbatriel, Lanitor Moduretik	Schwindel
M23	k.A.	Ja	5	Dihydersot Aldometil	Schwindel
M27	k.A.	Ja	1	keine	Uebelkeit/Benommenheit
M28	k.A.	Ja	5	keine	Benommenheit
M29	k.A.	Ja	5	Lanitor, Minipress	Benommenheit

5. Diskussion

Memantine ist eine spezielle Adamantan-Verbindung, welche bei bereits durchgeführten klinischen Untersuchungen eine positive Beeinflussung beim Parkinson-Syndrom, beim Spastik-Syndrom, beim hyperkinetischen Syndrom und beim organischen Psychosyndrom erkennen ließ. Schwerpunkt der klinischen Bedeutung von Memantine ist demnach die Therapie zentraler Bewegungsstörungen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen, sowie die Therapie psychischer Erkrankungen, die mit Antriebsminderung und Bewußtseinsstörung verbunden sind.

Es wurde nunmehr eine Multicenter-Studie an sechs Kliniken von Nervenärzten durchgeführt, an der insgesamt 97 Patienten mit folgenden Diagnosen teilnahmen:

- Frühkindliche Hirnschäden
- Sonstige Zerebralschäden (Hirninfarkt u.a.)
- Zerebral-spinale Erkrankungen (MS u.a.)
- Spinale Erkrankungen
- Extrapyramidale Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson u.a.)

Aufgabe und Ziel dieser Studie war es, die aus der experimentellen Forschung sowie aus bisherigen klinischen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse zum Wirkungsprofil von Memantine mittels statistisch relevanter Methoden zu beweisen. Hauptaugenmerk galt aufgrund der Zusammensetzung der Patientengruppe etwaigen Besserungen des "Neurologischen Befundes", insbesondere des Muskeltonus, der Paresen und des Tremors. In regelmäßigen Abständen (nach 2, 4 und 6 Wochen) wurde jedoch auch der "Psychische Befund" und der "Somatische Befund" kontrolliert.

In der Gesamtgruppe konnte durch die Memantine-Behandlung eine signifikante Besserung auf dem 1%-Niveau hinsichtlich des pathologisch erhöhten Muskeltonus festgestellt werden. Bei der Diagnose-Gruppe mit den sonst. Zerebralschäden ließ sich eine signifikante Verbesserung auf dem

5 %-Niveau ableiten, während die Diagnose-Gruppe mit den extrapyramidalen Bewegungsstörungen keinerlei Beeinflussung des pathologisch erhöhten Muskeltonus (RIGOR) durch Memantine erkennen ließ. Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung in einer multizentrisch angelegten Doppelblind-Studie, die von SCHNEIDER (23) an 66 Patienten, die an extrapyramidalen Bewegungsstörungen litten, durchgeführt wurde und dabei ebenfalls kein Einfluß auf den Rigor bei dieser Patientengruppe durch Memantine nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz hierzu stehen Untersuchungen von FISCHER (3), der in einer Studie an 12 Parkinson-Patienten als Ziel-symptom von Memantine unter anderem den Rigor ansieht. Da es sich hierbei nur um eine orientierende Studie handelte, darf den Ergebnissen von Schneider die größere Bedeutung zukommen, welche sich auch durch die vorliegende Studie bestätigt fanden.

Der positive Einfluß der Memantine-Behandlung auf den erhöhten Muskeltonus war am deutlichsten bei der Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden. Dieses Ergebnis steht im Einklang zu den Untersuchungen von ROHDE (19), der an 23 Patienten mit frühkindlichem Hirnschaden eine erhebliche Besserung der SPASTIK feststellte. Zu gleichen Ergebnissen kam ECONOMOS (2), der eine placebokontrollierte Studie an 20 Patienten durchführte, die an zentralen Bewegungsstörungen mit erhöhtem Muskeltonus (Spastik) litten. Unter der Memantine-Therapie kam es zu einer deutlichen Reduzierung des pathologisch erhöhten Muskeltonus; hingegen war unter Verabreichung von Placebo eine Zunahme des pathologisch gesteigerten Muskeltonus zu beobachten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß Memantine einen guten bis sehr guten Effekt auf den erhöhten Muskeltonus zeigt, der vorwiegend durch Schädigung der Pyramidenbahnen hervorgerufen wurde (Spastik). Hin-

gegen hat Memantine keinen oder nur geringen Einfluß auf den extrapyram. verursachten erhöhten Muskeltonus (Rigor).

Die Multicenter-Studie ergab eine signifikante Minderung der Paresen in der Gesamtgruppe auf dem 1 %-Niveau. Paresen, die infolge frühkindlicher Hirnschäden, zerebraler, zerebral-spinaler und spinaler Schäden auftraten, wurden durch die Memantine-Behandlung gebessert. Dies dürfte vornehmlich auf die Minderung der spastischen Tonuserhöhung der Extremitätenmuskulatur zurückzuführen sein. Berichte aus der Physiotherapie zeigten, daß nach Wegfall der spastischen Tonuserhöhung

1. eine bessere Trainierbarkeit der Muskulatur vorhanden war und sich
2. im Verlauf der krankengymnastischen Behandlung unter Memantine mehr Kraftentwicklung verzeichnen ließ, was einer Besserung der Paresen gleichkommt.

Somit war unter krankengymnastischer Behandlung bei bestehender Memantine-Therapie die Besserung der Paresen kontinuierlich. Daraus wird nochmals ersichtlich, wie wichtig die krankengymnastische Therapie unter der Memantine-Behandlung ist, um neue Bewegungsmuster zu erlernen und die neugewonnene Beweglichkeit in sinnvolle Muskularbeit umzusetzen.

Die Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen zeigte nach der Memantine-Behandlung keine wesentliche Abnahme der Paresen. Dies mag hierin begründet sein, daß zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nur eine geringe Ausprägung dieses Symptoms in dieser Diagnose-Gruppe vorlag und somit keine größeren Veränderungen zu erwarten waren, und Memantine, wie bereits erwähnt, auf den extrapyram. verursachten erhöhten Muskeltonus keinen oder nur geringen Einfluß zeigt.

Die hier beschriebene Studie ergab ganz im Gegensatz zu den Erwartungen (Dämpfung der Gamma-Hyperaktivität; 26 und Studien von FISCHER (3), der eine deutliche Besserung

des Tremors bei Patienten fand, die an Morbus Parkinson erkrankt waren, und der Studie von SCHNEIDER (23), der in einer doppelblind angelegten Untersuchung bei 66 Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen ebenfalls eine signifikante Besserung des Tremors unter Memantine-Therapie ($p < 0,05$) fand, keinerlei Hinweis für eine positive Beeinflussung des Tremors. Bei der Beurteilung des Symptoms "Tremor" wurde allerdings keine Unterscheidung zwischen Ruhetremor (extrapyramidalen Störung) und Intentionstremor (Kleinhirnschädigung) getroffen. In der Diagnose-Gruppe der extrapyramidalen Bewegungsstörungen ist anzunehmen, daß es sich bei der Beurteilung des Tremors vorwiegend um den Ruhetremor handelte. Daß sich jedoch in dieser Gruppe kein positiver Effekt der Memantine-Therapie nachweisen ließ, ist damit zu begründen, daß die Anzahl der Patienten ($n = 7$) mit Tremor in dieser Diagnose-Gruppe für eine statistische Auswertung zu klein war.

Im Faktor I des psychischen Befundes wurden Items zu Bewußtseins- und Orientierungsstörungen zusammengefaßt. Die Auswertung dieses Subscores ergab, daß es in keiner Diagnose-Gruppe zu signifikanten Veränderungen unter der Memantine-Therapie kam. Bei keiner oder nur geringer Ausprägung der Symptome des psychischen Befundes bezüglich Bewußtseins- und Orientierungsstörung zu Beginn der Memantine-Therapie, konnte durch Memantine bei der Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden sowie der sonstigen Zerebralschäden ein Trend zur leichten Zunahme der Symptome beobachtet werden. Memantine zeigte keine Reaktion auf die Symptome des psychischen Befundes betreffend Bewußtseins- und Orientierungsstörung bei der Diagnosegruppe der spinalen Erkrankungen, während bei den zerebral-spinalen Erkrankungen unter der Memantine-Behandlung eine leichte Besserung der Symptome zu verzeichnen war. Da das Zielsymptom dieser

Studie die zentralen Bewegungsstörungen waren, konnte der vigilanzsteigernde Effekt von Memantine, den MILTNER (14) bei der symptomatischen Therapie des zerebralen Komas und AMBROZI und DANIELCZYK (1) an gerontopsychiatrischen Patienten in einer Doppelblind-Studie fanden, durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden, da primär keine Störungen hierzu vorlagen.

Überraschend war das Ergebnis der signifikanten Besserung auf dem 5 %-Niveau des psychischen Befundes des Faktors II, zu welchem Items der Affektivität und Stimmung zusammengefaßt wurden. Aufgrund der im Labor gefundenen reversiblen Hemmung der Monoaminoxidase Typ A (MAO) durch Memantine könnte man einen antriebssteigernden und stimmungsaufhellenden Effekt erwarten. FÜNFELD (4), OTT (17) sowie HIPPIUS und RÜTHER (9) haben die antriebssteigernde Wirkung von Memantine beschrieben. Der antidepressive Effekt wurde zunächst sehr in Frage gestellt, da die Antriebssteigerung insbesondere nach Erfahrungen von HIPPIUS und RÜTHER in Unruhe gipfelte, was einem unerwünschten therapeutischen Effekt gleichkommt. Möglicherweise sind aber ein zu hoher Dosierungseinstieg und eine ungeeignete Zielgruppe für die Unruhe anzuschulden. Eine abschließende Beurteilung der antidepressiven Potenz von Memantine wird allerdings erst nach einer Prüfung gegen anerkannte Antidepressiva möglich sein.

Der psychische Befund des Faktors III betreffend Auffassungs- und Konzentrationsstörung ergab weder in der Gesamtgruppe noch in den einzelnen Diagnose-Gruppen eine signifikante Veränderung. Die von AMBROZI und DANIELCZYK (1) in einer Doppelblind-Studie an gerontopsychiatrischen Patienten festgestellte signifikante Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksam-

keit und der Konzentration konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, da die Zielgruppe mit zentralen Bewegungsstörungen nur eine unbedeutend geringe Ausprägung zu diesem Subscore aufwies.

Dies gilt auch für den psychischen Befund des Faktors IV, zu welchem Items der psychomotorischen Störungen zusammengefaßt wurden. Es kam weder in der Gesamtgruppe, noch in den einzelnen Diagnose-Gruppen zu einer signifikanten Veränderung. Eine Besserung war aber wegen der nicht vorhandenen oder zu geringen Ausprägung dieses Subscores zu Beginn der Behandlung nicht zu erwarten und Verschlechterungen, die sich unter anderem in gesteigerter motorischer Unruhe äußerten, wurden in der zu beurteilenden Studie nur einmal beobachtet, was auf einen Überdosierungseffekt zurückzuführen und nach Dosisreduktion innerhalb von 24 Stunden voll reversibel war.

Neben dem psychischen Befund wurde auch der somatische Befund erhoben und regelmäßig kontrolliert. Dieser wurde in drei Faktoren unterteilt. Der Faktor I des somatischen Befundes enthielt Angaben zu Schlafstörungen. Weder in der Gesamtgruppe, noch in den einzelnen Diagnose-Gruppen kam es während der Memantine-Behandlung zu einer signifikanten Veränderung dieses Subscores. Bei nur geringer Ausprägung der Störung zeigte sich bei den Diagnose-Gruppen der sonstigen Zerebralschäden, der zerebral-spinalen Erkrankungen und der spinalen Erkrankungen ein Trend in Richtung Besserung. Die Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden zeigte eine geringe Verschlechterung der Symptome, welche diesen Subscore bilden. Allerdings lagen bei dieser Gruppe von nur drei Patienten verwertbare Angaben vor, so daß hiermit keine sichere Aussage getroffen werden kann.

Der Faktor II des somatischen Befundes, in welchem Störungen der Verdauung und Miktion eingegangen sind, zeigte eine signifikante Besserung auf dem 5%-Niveau in der Gesamtgruppe. Der Trend zur Besserung war auch in den einzelnen Diagnose-Gruppen, wie sonstige Zerebralschäden, zerebral-spinale Erkrankungen und spinale Erkrankungen, unverkennbar. Bei den frühkindlichen Hirnschäden lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns keine Störung zu diesem Subscore vor, so daß die Memantine-Behandlung hier auch keine Besserung erzielen konnte. Die signifikante Besserung ist vor allem auf die positive Beeinflussung der erschwerten Miktion, durch Memantine, zurückzuführen. Die übrigen Items, welche den Subscore "Verdauungsapparat/Miktionserschwernis" bilden, zeigten nur eine geringfügige Reaktion auf die Memantine-Therapie. Das Ergebnis dieser Studie mit einer signifikanten Besserung auf dem 5 %-Niveau des somatischen Befundes Faktor II, in welchem Miktionsstörungen eingegangen sind, bestätigt die Arbeiten von GROSSMANN und SCHÜTZ (7). Diese berichten von therapeutischem Erfolg bei der Behandlung neurogener Blasenstörungen unter Memantine im Rahmen spastischer Zustandsbilder. Dabei fanden sie, daß sich die Miktion und die Blasenentleerung sowie die Spastik der quergestreiften Muskulatur besserte.

Zum Subscore des somatischen Befundes des Faktors III, in welchem Störungen sonstiger und vegetativer Symptome erfaßt wurden, lagen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns keinerlei Ausprägungen vor. Unter der Memantine-Therapie kam es zu keinen Veränderungen der Items, die diesen Subscore bildeten.

Bei diesem Kollektiv der Studie, das überwiegend eine Begleittherapie (58 %) erhielt, zeigten 34 % der Patienten Nebenwirkungen, die sich vorwiegend in Benommenheit, Schwindel und zunehmender Müdigkeit äußerten,

aber auch in einigen Fällen als Konzentrationsstörung und depressive Verstimmung hervortraten. Patienten ohne Begleittherapie zeigten nur zu 13 % Nebenwirkungen. Aufgrund unerwünschter Begleiteffekte kam es insgesamt 21 mal zu vorzeitigem Therapieabbruch. Hiervon hatten ca. 72 % (= 15 Pat.) eine Begleittherapie und nur bei sechs Patienten erfolgte der vorzeitige Therapieabbruch, obwohl keine zusätzliche Begleittherapie vorhanden war. Somit steht zur Diskussion, ob die hohe Rate an Nebenwirkungen, die in 21 Fällen zu vorzeitigem Therapieabbruch zwang, durch unerwünschte Interaktion zwischen der Begleitmedikation und Memantine hervorgerufen wurde. Diese Vermutung stützt sich insbesondere darauf, da Patienten die parallel zu Memantine mit Lioresal^R behandelt wurden, zu 67 % Nebenwirkungen zeigten, während die gleichzeitige Applikation von Benzodiazepinen in 50 % der Fälle und die von Antiepileptika in 30 % der Fälle zu Nebenwirkungen führten. Insbesondere die Begleiteffekte, die die Stimmungslage und andere zentral bedingte Symptome, wie Schwindel und Benommenheit betreffen, scheinen durch zu schnelle Dosissteigerung bzw. zu hohen Dosiseinstieg provoziert zu werden. Diese Vermutung stützt sich vor allem auf Beobachtungen, die in dem Behandlungszentrum 1 (B1 - B18) gemacht wurden, wo es in 72 % der behandelten Patienten zu Nebenwirkungen kam und deshalb die Therapie bei 39 % vorzeitig abgebrochen werden mußte. An Nebenwirkungen wurden überwiegend Konzentrationsstörung, depressive Verstimmung und vermehrte Müdigkeit angegeben. Es muß hierbei an eine pharmakogen ausgelöste Depression gedacht werden, da bei dieser Studie sehr häufig das empfohlene Dosierschema nicht exakt angewandt wurde. Das Schema sah eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 10 mg Memantine pro Tag vor und dann eine wöchentliche Steigerung um weitere 10 mg pro Tag bis zur

Erhaltungsdosis von 30 mg Memantine täglich. Das Behandlungszentrum 1 (B1 - B18) als auch das Behandlungszentrum 6 (M 1 - M 31), wo es in ca. 32 % der behandelten Fälle wegen Nebenwirkungen, die überwiegend in Schwindel und Benommenheit bestanden, zu Therapieabbrüchen kam, nahmen häufig eine tägliche Dosissteigerung um 10 mg vor, so daß die Erhaltungsdosis bereits nach 3 Tagen erreicht war. In einigen Fällen wurde auch mit der Erhaltungsdosis von 30 mg pro Tag die Therapie begonnen.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist, daß nach Dosisreduktion oder Absetzen des Präparates die beobachteten Nebenwirkungen innerhalb von 24 Stunden verschwanden. Im Anschluß an die Dosisreduktion konnte eine erneute Dosisanpassung mit langsamer Dosiserhöhung durchgeführt werden. Dabei ist wichtig, daß bei jedem Patienten individuell zu dosieren ist. Die optimale Tagesdosis muß langsam einschleichend ermittelt werden - mit wöchentlicher Dosissteigerung.

In die Bewertung der Verträglichkeit und Wirksamkeit gingen alle Patienten ein, die mindestens 2 Wochen durchgehend mit Memantine behandelt wurden. Die Verträglichkeit von Memantine wurde von 83 % der in die Auswertung eingegangenen Patienten als "gut" und "sehr gut" angegeben.

Die Wirksamkeit der Memantine-Behandlung war in der Diagnose-Gruppe der frühkindlichen Hirnschäden mit 79 % am eindrucksvollsten, wobei sich die Beurteilung auf den Verlauf des neurologischen Status bezog (Tonus, Paresen und Tremor). Die Studie von ROHDE (19) an Patienten mit frühkindlichen Hirnschäden ergab unter Therapie von Memantine ähnlich gute Ergebnisse. Um diese in einem validierten Verfahren zu bestätigen, wird derzeit eine entsprechende Untersuchung bei Patienten mit frühkindlichen Hirnschäden in einer

Doppelblind-Studie gegen Placebo (OTT; 18) durchgeführt. Sollten sich die positiven Erfahrungen mit Memantine bei frühkindlichen Hirnschäden auch unter langfristiger Applikation bestätigen und bei dem validierten Verfahren in einer Doppelblind-Studie gegen Placebo auf statistisch signifikantem Niveau absichern lassen, wäre in Erwägung zu ziehen, ob die Substanz nicht schon sehr frühzeitig und quasi prophylaktisch eingesetzt werden kann, um die Ausformung der zentral bedingten motorischen Störung zu begrenzen.

Bei der Diagnose-Gruppe, die sich vorwiegend aus Multiple-Sklerose-Patienten zusammensetzte, wurde ein hoher Prozentsatz (82 %) an fraglicher Wirksamkeit angegeben. Es kann jedoch angenommen werden, daß bei der Beurteilung des neurologischen Befundes die bekannte Spontanremission bei MS-Kranken möglicherweise in zu hohem Maße einfloß. In diesem Zusammenhang ist besonders eine Mitteilung von SCHATTON (21) interessant, der eine repräsentative Umfrage bei ca. 600 niedergelassenen Ärzten durchführte, die bei allen bisher behandelten Krankheitsgruppen den größten Erfolg bei Multiple-Sklerose-Patienten verzeichnen konnten. Es darf daher angenommen werden, daß der therapeutische Erfolg von Memantine bei dieser Gruppe von Patienten häufig als Spontanremission beurteilt wurde und daher unter "fraglich wirksam" einging.

Geringe Wirksamkeit (21,4 %) zeigte die Memantinebehandlung bei den extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Diese Gruppe setzte sich vorwiegend aus Patienten zusammen, die an Morbus Parkinson erkrankt waren. Hierbei ist Memantine sicherlich nicht als Mittel erster Wahl anzusehen, sondern sollte erst nach erfolgloser Austestung anderer Substanzen

versucht werden.

Die globale Beurteilung der Wirksamkeit bei Patienten mit zentralen Bewegungsstörungen, welche mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen, lautet dahingehend, daß bei 35 % der Patienten Memantine als wirksam, bei weiteren 37 % als fraglich wirksam und bei 28 % als unwirksam betrachtet wurde.

6. Zusammenfassung

Memantine ist eine Adamantan-Verbindung, welche bei bereits durchgeführten klinischen Untersuchungen eine positive Beeinflussung beim Parkinson-Syndrom, beim Spastik-Syndrom, beim hyperkinetischen Syndrom und beim organischen Psychosyndrom erkennen ließ. Schwerpunkt der klinischen Bedeutung von Memantine ist demnach die Therapie zentraler Bewegungsstörungen, die mit erhöhtem Muskeltonus einhergehen, sowie die Therapie psychiatrischer Erkrankungen, die mit Antriebsminderung und Bewußtseinsstörung verbunden sind.

Es wurde an sechs verschiedenen Kliniken von Nervenärzten eine Multicenter-Studie durchgeführt, an der insgesamt 97 Patienten mit folgenden Diagnosen teilnahmen:

- Frühkindliche Hirnschäden
- Sonstige Zerebralschäden (Hirnfarkt u.a.)
- Zerebral-spinaler Erkrankungen (Multiple Sklerose u.a.)
- Spinaler Erkrankungen
- Extrapyramidale Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson u.a.)

Aufgabe und Ziel dieser Studie war es, die aus der experimentellen Forschung sowie aus bisherigen klinischen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse zum Wirkungsprofil von Memantine mittels statistisch relevanter Methoden zu beweisen.

Für die Dokumentation der Wirkung von Memantine wurden Prüfbögen entwickelt, welche nach drei Bereichen geordnet waren, nämlich dem "Neurologischen Befund", dem "Psychischen Befund" und dem "Somatischen Befund". Die Behandlung mit Memantine erfolgte in der Regel einschleichend mit wöchentlicher Dosissteigerung,

wobei die durchschnittliche Erhaltungsdosis bei 30 mg pro Tag lag. Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich acht Wochen. Die zu beurteilenden Parameter wurden am Beginn, nach zwei, vier und sechs Wochen kontrolliert. Hauptaugenmerk galt aufgrund der Zusammensetzung der Patientengruppen etwaigen Besserungen des "Neurologischen Befundes", insbesondere des Muskeltonus, der Paresen und des Tremors, während psychopathologische und somatische Veränderungen parallel beobachtet wurden.

Die Verträglichkeit von Memantine wurde von ca. 83 % der in die Auswertung eingegangenen Patienten als "sehr gut" und "gut" angegeben. Die Nebenwirkungsrate betrug bei diesem Kollektiv 34 %, wobei sich als Begleiteffekte Schwindel, Benommenheit, Konzentrationsstörungen und Müdigkeit zeigten. Patienten ohne Begleittherapie hatten nur zu 13 % Nebenwirkungen. Diese Begleiteffekte waren nach Absetzen bzw. Dosisreduktion voll reversibel.

Die Frage der Wirksamkeit wurde unter der Alternativhypothese geprüft. Das hierzu verwendete Verfahren ist der WILCOXON-Vorzeichen-Rang-Test. Hieraus ergibt sich, daß sich die positive Beeinflussung des Muskeltonus mit statistischer Signifikanz belegen ließ ($\alpha = 1\%$ in der Gesamtgruppe). Das gleiche gilt für den Behandlungserfolg hinsichtlich der Paresen. Des weiteren liegt im Falle des Subscore "Affektivität/Stimmung" sowie bezüglich des Faktors "Verdauungsapparat/Miktionerschwernis" ein statistisch bedeutsamer Rückgang der Werte in der Gesamtgruppe ($\alpha = 5\%$) im Sinne einer Besserung vor. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die zentralen Bewegungsstörungen, die bei den fünf Diagnose-Gruppen vorlagen, bei 72 %

der Patienten eine Besserung fanden. Dabei war die Wirksamkeit von Memantine in der Diagnosegruppe der frühkindlichen Hirnschäden mit 79 % am eindrucksvollsten, wobei die Beurteilung sich auf den Verlauf des neurologischen Status bezieht. Geringe Wirksamkeit (21,4 %) zeigte die Memantine-Behandlung bei den extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Diese Gruppe setzte sich vorwiegend aus Patienten zusammen, die an Morbus Parkinson erkrankt waren.

Die globale Beurteilung der Wirksamkeit lautet dahingehend, daß bei 35 % der Patienten Memantine als wirksam, bei weiteren 37 % als fraglich wirksam und bei 28 % als unwirksam betrachtet wird.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Ambrozi, L., Danielczyk, W.:
Memantine ein Doppelblindtest bei gerontopsychiatrischen Patienten, Publikation in Vorbereitung
- 2 Economos, D.:
Die Wirkung von Memantine bei Muskelspastik - Ergebnisse einer placebokontrollierten Untersuchung, Klinik-
arzt 12 (1983) - Supplement 14.
- 3 Fischer, P.-A., P. Jacobi et al:
Die Wirkung intravenöser Gaben von Memantine bei
Parkinson-Kranken, Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 27 (II),
7 (1977), 1487
- 4 Fünfgeld, E.W.:
Erfahrungen mit Memantine bei der Behandlung von Bewe-
gungsstörungen infolge extrapyramidalen und pyramidalen
(spastischer) Erkrankungen, Klinikarzt 12 (1983) -
Supplement 27.
- 5 Grossmann, W., Jurna, I.:
Die Wirkung von Memantine auf die Membranen sensibler
Nervenbündel, Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 27 (II),
7 (1977), 1483
- 6 Grossmann, W.:
Die Wirkung von D 1 und D 145 auf die neuromuskuläre
Erregungsübertragung, Publikation in Vorbereitung
- 7 Grossmann, W., Schütz, W.:
Memantine und neurogene Blasenstörungen im Rahmen spa-
stischer Zustandsbilder, Arzneim.-Forsch./Drug. Res.
32 (II), 10 (1982), 1273
- 8 Haake, U., Sturm, G., Süwer, V., Wesemann, W.,
Wildenhan, G.:
Zur Wirkung der 1-Aminoadamantane; vergleichende Unter-
suchung an isolierten Nervenendigungen und Thrombozyten
zur Freisetzung von Serotonin und Dopamin, Arzneim.-Forsch./
Drug. Res. 27 (II), 7 (1977), 1481
- 9 Hippus, H., Rüther, E.:
Klinische Prüfung von Dimethyl-Adamantan (D-145),
Bericht an die Firma Merz + Co., Frankfurt/Main, (1976),
nicht veröffentlichtes Manuskript.
- 10 Hornykiewicz, O.:
Zusammenfassung und Schlußfolgerung des 4. Adamantan-
Symposiums, Sonderdruck der Firma Merz Co., Frankfurt/
Main (1982).

- 11 Maj, J., Sowinska, H., Baran, L., Sarnek, J.:
Pharmacological Effects of 1,3-Dimethyl-5-Aminoadamantane,
a new Adamantane Derivate, Eur. J. Pharmacol. 26 (1974), 9.
- 12 Maj, J.:
Über die zentrale Wirkung von Memantine; 3. Adamantan-
Symposium, Sonderdruck der Firma Merz Co., Frankfurt/Main,
(1976)
- 13' May, G.:
Die antivirale Wirkung von Memantine, Screening 1972/73,
Merz Pharma-Bericht 1973.
- 14 Miltner, F.O.:
Wertigkeit der symptomatischen Therapie mit Memantine
beim cerebralen Koma, Arzneim.-Forsch./Drug.Res. 32 (II),
10 (1982), 1268.
- 15 Mundinger, F., Milios, Elias:
Therapie der Spastik, Dystonie und der Hyperkinesen in
Kombination mit stereotaktischen Operationen, Klinik-
arzt 12 (1983) - Supplement 21
- 16 Osborne, N.N., Beatle, R., Golombiowska, N.:
The Effect of Memantine (1,3-Dimethyl-5-Amino-Adamantine)
on various Neurobiological Processes, Arzneim.-Forsch./
Drug. Res. 32 (II), 10 (1982), 1246.
- 17 Ott, L.:
Klinische Beobachtungen und Erfahrungen mit Memantine
bei spastischen Bewegungsstörungen, Klinikarzt 12 (1983),
Supplement 19.
- 18 Ott, L.:
Placebokontrollierte Studie über die Wirksamkeit von
Memantine bei Kindern und Jugendlichen mit Frühkind-
licher Hirnschädigung, Publikation in Vorbereitung.
- 19 Rohde, H.:
Ergebnisse klinischer Prüfungen des Antispastikums
Memantine, Fortschr.Med. 43 (1982), 2023
- 20 Scatton, B., Cheramy, A., Besson, M.J., Glowinski, J.:
Increased synthesis and release of dopamine in the
striatum of the rat after amantadine treatment, Eur.J.
Pharmacol. 13, 131 (1970).
- 21 Schatton, W.:
Repräsentative Umfrage bei ca. 600 niedergelassenen Ärzten
zum Wirkungsprofil von Memantine, Interner Bericht der
Firma Marz + Co., Frankfurt/Main 1974, unveröffentlicht.
- 22 Schatton, W.:
Memantine - Profil eines Neuromodulators, Klinikarzt 12
(1983), Supplement 28.

- 23 Schneider, E.:
Wirkungen oraler Memantine-Gaben bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen - Ergebnisse einer placebokontrollierten Multicenter-Studie, *Klinikerzt* 12 (1983) - Supplement 17.
- 24 Simon, P., Malatray, J., Boissier, J.:
Antagonism by amantadine of prochlorperazine induced catalepsy, *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 546 (1970).
- 25 Sontag, K.-H., Wand, P.:
Decrease of Muscle Rigidity by Dimethylaminoadamantane (DMAA) in Intercollicularly Decerebrated Cats, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 23 (12), 1737 - 1739 (1973).
- 26 Sontag, K.-H., Wand, P., Cremer, H., Mühlberg, B.:
The Reduction of Excitability of the y-Loop by 1,3-Dimethyl-5-aminoadamantane (DMAA), *Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 286, 315 - 318 (1974).
- 27 Sontag, K.-H., Wand, P., Schwarz, M., Wesemann, W., Osborne, N. N.:
Die Wirkung von 1,3-Dimethyl-5-Amino-adamantan auf spinale -Motoneurone und auf den Gehalt an Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) des Striatums und lumbalen Rückenmarks, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 32 (II), 10 (1982) 1236.
- 28 Strömberg, U., Svensson, T. H., Waldeck, B.:
On the mode of action of amantadine, *J. Pharm. Pharmacol.* 22, 959 (1970).
- 29 Strömberg, U., Svensson, T. H.:
Further studies on the mode of action of amantadine, *Acta pharmacol. toxicol.* 30, 161 (1971).
- 30 Vernier, V., Harmon, J., Stumpf, J. Lynes, T., Marvel, J., Smith, D.:
The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15, 642 (1969).
- 31 Wesemann, W., Schollmeyer, J. D., Sturm, G.:
Gaschromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen über harnpflichtige Metabolite von Adamantaminen, *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* 27 (II), 7 (1977), 1471.
- 32 Wesemann, W., Sturm, G., Fünfgeld, E.W.:
Distribution and Metabolism of the Potential Antiparkinson Drug Memantine in the Human, *J. Neurol. Transmission, Supp.* 16, 143 (1980).
- 33 Wesemann, W., Schollmeyer, J.D., Sturm, G.:
Distribution of Memantine (1-Amino-3,5-dimethyl-adamantane) in Brain, Liver and Blood of Rat, *Arzneim.Forsch./Drug.Res.* 32 (II), 10 (1982), 1243.

Lebenslauf

Name: Engel Johann-Peter

geb.: 31. Dezember 1944

Vater: Engel Hans, geb. am 19. Sept. 1911

Beruf: Kaufmann. Angestellter, jetzt Rentner

Mutter: Engel Anna / geb. Fesl, geb. am 25. März 1912

Beruf: Hausfrau

Geschwister: vier Schwestern

1951 - 1959 Volksschule München, Berg-am-Laim-Str.
1959 - 1962 Wirtschaftsaufbauschule, München, Riedlerstr.
1963 - 1967 Abendgymnasium für Berufstätige, München

Hochschulbildung:

1968 - 1970 Uni-Tübingen, Studium der Mikrobiologie
1970 - 1975 Tu-München, Fortsetzung des Studiums der
Mikrobiologie mit Diplomabschluß.
1975 - 1981 L.-M.-Univers. München, Studium der Human-
medizin.

Approbation als Arzt erteilt am 2. Februar 1982

Beruflicher Werdegang:

1962 - 1965 Ausbildung zum Bankkaufmann an der Bayer.
Staatsbank München
Juli 82 - August 82 Interne Abteilung des Städt. Kranken-
hauses München-Schwabing
Okt. 82 - Dez. 82 Neurologische Klinik des Klinikum
Ingolstadt
Mai 83 - Juni 84 Chirurgische Abteilung des Kreis-
krankenhauses Kösching
Juli 84 - Aug. 85 Interne Abteilung des Kreiskranken-
hauses Kösching

Ich beabsichtige, mich demnächst in Ingolstadt als
Praktischer Arzt in eigener Praxis niederzulassen.

